

Aus der Klinik für Neurochirurgie

der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Giessen und Marburg  
GmbH

Standort Marburg

Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. Sure

# **Ganganalyse bei Parkinson-Patienten mit Tiefer Hirnstimulation unter Verwendung des Pedar-X- Systems**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Zahnmedizin

dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Anika Hilgert**

aus Münster

Marburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der  
Philipps-Universität Marburg

am

23.10.2008

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. D. Hellwig

Korreferent: Prof. Dr. Dr. A. Neff

# Inhaltsverzeichnis

1. Einführung.....	1
1.1. Der Morbus Parkinson .....	1
1.1.1. Historischer Abriss .....	1
1.1.2. Pathophysiologie.....	2
1.1.3. Symptomatik.....	3
1.1.4. Therapie .....	4
1.1.4.1. Medikamentöse Therapie.....	5
1.1.4.2. Nicht-medikamentöse konservative Therapie .....	9
1.1.4.3. Operative Therapie.....	10
1.2. Die Tiefe Hirnstimulation.....	12
1.2.1. Geschichte der Tiefen Hirnstimulation (THS).....	12
1.2.2. Funktion und Wirkung der Tiefen Hirnstimulation .....	13
1.2.3. Zielnuclei der Tiefen Hirnstimulation für Morbus Parkinson .....	14
1.2.4. Operative Technik bei Stimulation des STN (Nucleus subthalamicus) 15	
1.2.4.1. Prächirurgische Phase: Patientenauswahl .....	15
1.2.4.2. Chirurgische Phase: Lokalisierung der stereotaktischen Zielpunkte .....	17
1.2.4.2.1. Anatomische Zielpunktbestimmung .....	18
1.2.4.2.2. Elektrophysiologische Evaluierung von Zugangsweg und Zielpunkt .....	19
1.2.4.3. Postchirurgische Phase .....	20
1.3. Ganganalyse mit dem Pedar-X-System.....	21
1.4. Ziel der Arbeit .....	22
2. Probanden und Methoden .....	24
2.1. Probandenzahl.....	24
2.2. Auswahl der Probanden .....	25
2.2.1. Einschlusskriterien .....	25
2.2.3. Abbruchkriterien .....	26
2.3. Versuchsdurchführung.....	27
2.3.1. Datenerfassung .....	27
2.3.2. Datenverarbeitung .....	30
2.4. Statistische Methoden .....	32
3. Ergebnisse.....	33
3.1. Ergebnisse der patientenspezifischen Untersuchungen.....	33
3.1.1. Patient 1.....	33
3.1.1.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung.....	33
3.1.1.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung.....	34
3.1.2. Patient 2.....	37
3.1.2.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung.....	37
3.1.2.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung.....	37
3.1.3. Patient 3.....	40
3.1.3.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung.....	40
3.1.3.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung.....	40
3.1.4. Patient 4.....	43
3.1.4.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung.....	43
3.1.4.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung.....	44
3.1.5. Patient 5.....	47
3.1.5.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung.....	47
3.1.5.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung.....	47
3.1.6. Patient 6.....	50
3.1.6.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung: .....	50

3.1.6.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung.....	50
3.1.7. Patient 7 .....	53
3.1.7.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung.....	53
3.1.7.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung.....	53
3.1.8. Patient 8.....	56
3.1.8.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung.....	56
3.1.8.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung.....	56
3.1.9. Patient 9.....	58
3.1.9.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung.....	58
3.1.9.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung.....	59
3.1.10. Patient 10 .....	61
3.1.10.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung .....	61
3.1.10.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung .....	62
3.2. Mittelwertstatistiken aller Patienten.....	64
3.2.1. Laterale Ferse (LH) .....	65
3.2.2. Mediale Ferse (MH) .....	66
3.2.3. Medialer Mittelfuß (MMF).....	67
3.2.4. Lateraler Mittelfuß (LMF).....	68
3.2.5. Medialer Vorfuß (MFF) .....	69
3.2.6. Zentraler Vorfuß (CFF).....	70
3.2.7. Lateraler Vorfuß (LFF) .....	71
3.2.8. Zweite Zehe (STOE) .....	72
3.2.9. Großer Zeh (HAL) .....	73
3.2.10. Laterale Zehen (LTOE).....	74
4. Diskussion .....	75
4.1. Allgemeines .....	75
4.2. Diskussion der Methode.....	75
4.2.1. Diskussion der Messtechnik und möglicher Störfaktoren .....	75
4.2.2. Diskussion der Medikamentenverabreichung.....	77
4.3. Tiefe Hirnstimulation und motorische Symptomatik.....	79
4.3.1. Auswirkungen des Elektrodenzielpunktes auf die Motorik .....	79
4.3.2. Auswirkungen der Platzierung der Elektroden auf die Motorik .....	80
4.3.3. Auswirkungen der STN-Stimulation auf die Motorik .....	81
4.4. Diskussion der Ergebnisse.....	83
4.4.1. Stimulation ein- gegen ausgeschaltet .....	83
4.4.2. Symptomatisch stärker gegen nicht/schwächer betroffene Seite .....	88
4.4.3. Praktikabilität und Handling des Gerätes bezüglich der Untersuchung .....	89
4.4.3.1. Aufwand für den Patienten .....	89
4.4.3.2. Aufwand für den Untersucher .....	90
4.5. Anwendungsmöglichkeiten und Zukunftsperspektiven .....	90
5. Zusammenfassung .....	92
6. Literaturangaben .....	94
7. Anhang .....	106
7.1. Abkürzungen.....	106
7.2. Abbildungsverzeichnis .....	107
7.3. Verzeichnis der akademischen Lehrer .....	111
7.4. Danksagung.....	112

# **1. Einführung**

## 1.1. Der Morbus Parkinson

### 1.1.1. Historischer Abriss

Der Morbus Parkinson ist nach dem englischen Arzt James Parkinson (1755-1824) benannt, der im Jahre 1817 in seinem "Essay on the Shaking Palsy" die grundlegenden klinischen Charakteristika - (Ruhe-) Tremor, Rigor und Akinese (Hypo-/Bradykinese) - beschrieb. Betroffen sind etwa 1-1,5 Prozent der über 60jährigen in der europäischen Gesamtpopulation, wobei mit zunehmendem Alter eine deutlich höhere Erkrankungsrate zu verzeichnen ist. Damit ist der Morbus Parkinson eine der häufigsten altersabhängigen neurodegenerativen Erkrankungen, wobei Männer doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen. Charakterisiert ist der Morbus Parkinson durch einen progredienten Verlust der neuromelaninbeladenen dopaminergen Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra (SNc). [4, 13, 16, 23]

Parkinson ging von verschiedenen Ursachen für die Erkrankung aus und wies damit auf ihre Heterogenität hin.

So werden heute die Parkinson-Syndrome in drei Gruppen unterteilt:

1. Zu den primären Parkinson-Syndromen zählt das idiopathische Parkinson-Syndrom (syn. IPD, Morbus Parkinson), eine sporadische neurodegenerative Erkrankung, deren Ätiologie unbekannt ist. Gekennzeichnet ist das IPD durch einen vorwiegenden Verlust dopaminergener Neurone der Substantia nigra und das Auftreten von Lewy-Körpern (Ausnahme: Patienten mit Mutation am Park2-Gen - hier treten keine Lewy-Körper auf).
2. Sekundäre symptomatische Parkinson-Syndrome, deren Ätiologie bekannt ist (z.B. hervorgerufen durch die Einnahme von Neuroleptika).
3. Parkinsonsyndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen, z.B. die Multisystematrophie (MSA), das Steele-Richardson-Ol-

szewski-Syndrom (= progressive supranukleäre Blickparese), die kortikobasale Degeneration (CBD) oder die Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLB). [42]

In den meisten Fällen handelt es sich jedoch um das idiopathische Parkinson-Syndrom (etwa 80 Prozent).

### 1.1.2. Pathophysiologie

Der Morbus Parkinson ist gekennzeichnet durch motorische und nicht-motorische (kognitive, limbische und vegetative) Störungen. Zu den motorischen Störungen zählen hypokinetische Symptome wie Akinesie/Bradykinesie, Rigor und Verlust der normalen Posturalreflexe sowie hyperkinetische Symptome wie Tremor. Anomalien im motorischen Schaltkreis führen sowohl zu hypokinetischen als auch zu kinetischen Störungen.

Eine erhebliche Erweiterung der klinischen, anatomisch-pathologischen und physiopathologischen Kenntnisse über die Parkinsonsche Krankheit konnte durch Untersuchungen an Primaten erreicht werden, bei denen durch Zufuhr von 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP) Parkinsonismus erzeugt wurde.

Der primäre pathologische Befund beim Morbus Parkinson ist die Degeneration der dopaminergen Neuronen der SNc. Der Dopaminmangel führt zu einer verstärkten Aktivität des Nucleus subthalamicus (STN). Genauer gesagt reduziert die Verminderung der nigro-striatalen dopaminergischen Aktivität die durch das Dopamin über D1- bzw. D2 Rezeptoren erzeugte Exzitation bzw. Inhibition. [11, 12, 58]

Auf dem indirekten Weg wird die Aktivität im Globus pallidus externus (GPe) infolge einer erhöhten Inhibition aus dem Putamen reduziert. Auf dem direkten Weg führt die Verminderung des Dopamins zu einer Abnahme der inhibitorischen Aktivität aus dem Putamen zum Globus pallidus internus (GPi). Die Folge ist eine exzessive Inhibition aus dem GPi zum Thalamus sowohl auf dem direkten als auch auf dem indirekten Weg. Faktisch führt der verminderte inhibitorische Output aus dem GPe zum STN zu einer exzessiven Exzitation vom STN zu GPi und

Substantia nigra pars reticularis (SNr) und weiter zu einem erhöhten inhibitorischen Output von GPi/SNr zum Thalamus. Summa summarum finden sich beim Parkinsonismus eine Übererregung des GPi und der SNr über den indirekten Weg und eine Disinhibition infolge einer verminderten Aktivität auf dem direkten Weg. Diese Übererregung von GPi und SNr verursacht eine Überinhibition des motorischen Thalamus. Letztendlich entsteht dadurch eine verminderte Exzitation der motorischen Kortikalareale, die hypokinetische Bewegungsstörungen zur Folge haben. Die Initiation und Exekution von Bewegungen, die Ausführung von Folgeaufgaben und die Frequenz repetitiver Bewegungen werden inhibiert und es kommt zu Bradykinesie/Hypokinesie. [58]

Die physiopathologischen Mechanismen für die Entstehung des Tremors werden noch diskutiert. Es wurde nachgewiesen, dass die Neuronen im zerebellaren Thalamus bei Parkinsonismus, essentiell oder zerebellarem Tremor eine rhythmische überschäumende Aktivität entsprechend der Tremor-Frequenz entwickeln. Ob diese rhythmische Aktivität Ursache oder Auswirkung des Tremors ist, ist noch nicht geklärt. Jedoch könnten die spezifischen oszillatorischen Eigenschaften der thalamischen Zellen den grundlegenden Mechanismus eines zentralen Tremors wie beim Morbus Parkinson liefern. Der oszillatorische Modus der Thalamuszellen wird erzeugt durch deren Hyperpolarisierung. Da beim Parkinsonismus GPi und SNr überaktiv sind, könnte der inhibitorische Input zum Thalamus die Thalamuszellen hyperpolarisieren und damit zu einer Aktivierung dieses Mechanismus führen. [11, 40, 58]

### 1.1.3. Symptomatik

Die drei Kardinalsymptome (*Akinese*, *Rigor* und *Tremor*) des Morbus Parkinson treten in unterschiedlicher Gewichtung auf.

Die *Akinese*, bzw. eigentlich Hypo- oder Bradykinesie, ist eine komplexe Bewegungsstörung, deren Hauptmerkmal eine Verlangsamung und Reduktion der willkürlichen und der automatischen Bewegungen ist. Je nach Schweregrad kann sie sich unterschiedlich manifestieren. Während sich leichte Störungen in vermindertem Mitschwingen der Arme beim Gehen, verminderter mimischer Expression

und Störungen der Feinmotorik äußern, entstehen bei stärkeren Störungen zusätzlich Gangstörungen mit Start- und Stoppschwierigkeiten, Pro- und Retropulsion, kleinschrittigem, vorn über gebeugtem Gangbild und verstärkter Fallneigung, bis hin zu kurz andauernden Unbeweglichkeiten beim Gehen, dem sog. *Freezing*.

Die muskuläre *Rigidität* entsteht aufgrund länger anhaltender Kokontraktionen antagonistischer Muskeln, die zu einem erhöhten Widerstand bei passiven Bewegungen führen. Das Ausmaß der rigiden Tonuserhöhung ist hierbei unabhängig von der Dehnungsgeschwindigkeit.

Der *Ruhetremor* dem gegenüber entsteht aufgrund alternierender Kontraktionen der antagonistischen Muskeln. Die Frequenz liegt bei 4 bis 6 Hz. Wird der Ruhetremor zusätzlich von einem Haltetremor begleitet, so hat dieser eine höhere Frequenz. [50]

Zusätzlich auftretende Symptome beim Morbus Parkinson sind Schmerzen, Sprechstörungen, Schlafstörungen, sowie autonome Funktionsstörungen des Nervensystems (Blasen- oder Mastdarmstörungen, Impotenz, vermehrtes Schwitzen oder arterielle Hypotonie) und psychiatrische Störungen wie Depression oder Demenz. [42]

Eine gängige Methode zur Messung des Schweregrades der Erkrankung ist die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Zur Beurteilung der Motorik wird der motorische Teil III verwendet.

#### 1.1.4. Therapie

In jedem Falle gilt es, rechtzeitig, altersgerecht und effizient mit der Therapie zu beginnen. Dies setzt eine adäquate Diagnostik voraus. Da bislang eine definitive Diagnose nur post mortem durch den Nachweis des Verlustes von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra und das Vorkommen von Lewy-Körpern möglich ist, kann der Morbus Parkinson zu Lebzeiten nur aufgrund seiner primären



und sekundären Symptome (s.o.) diagnostiziert werden, was in bis zu 25% der Fälle zu Fehldiagnosen führen kann. [29, 38]

Bei möglichst gesicherter Diagnose muss für jeden Patienten eine individuelle Therapiestrategie erstellt werden. Grundsätzliche Ziele sind hierbei vor allem:

- die motorischen Beschwerden zu lindern
- die Lebensqualität möglichst langfristig beizubehalten
- die Selbstständigkeit zu erhalten
- die Berufsfähigkeit zu erhalten
- Begleiterkrankungen und Komplikationen zu vermeiden
- Pflegebedürftigkeit zu verhindern
- die Nebenwirkungen der Therapie möglichst zu minimieren. [13]

#### 1.1.4.1. Medikamentöse Therapie

Die Einführung von L-Dopa in den 60er Jahren kann in der Parkinson-Therapie als Durchbruch angesehen werden. Pharmakotherapeutisch gilt L-Dopa noch immer als Mittel der Wahl. L-Dopa ist eine Abkürzung für L-Dihydroxyphenylalanin und ist die natürliche Vorläufersubstanz von Dopamin, dessen Mangel die Parkinsonkrankheit bedingt. Da Dopamin selbst nicht in ausreichendem Maß zum Gehirn transportiert wird, sondern bereits vorher im Körper viele unerwünschte Wirkungen entfaltet, wird die Vorstufe L-Dopa verabreicht. Es finden aber auch andere medikamentöse Ansätze sowie auch verschiedene Kombinationen Anwendung.

Die medikamentösen Therapieansätze lassen sich aufgrund ihrer verschiedenen Wirkmechanismen in zwei Kategorien einteilen:

##### A. Direkt auf das Dopamin-System wirkende Medikamente

Dopamin wirkt im Striatum vor allem an postsynaptischen Rezeptoren, die pharmakologisch in D1- und D2-Rezeptoren eingeteilt werden. Nach dem Ausschütten wird es zum Einen durch den hochaffinen Dopamintransporter in die präsynaptische Nervenendigung zurücktransportiert, zum Anderen wird es im synaptischen Spalt durch Cathechol-O-Methyltransferase (COMT) und Mono-

amin-Oxidase B (MAO B) enzymatisch abgebaut. Ziel der Medikamente dieser Kategorie ist es, die dopaminerge Transmission zu verstärken, indem der Dopaminabbau verzögert oder Dopamin bereitgestellt wird. (*L-Dopa, Dopamin-Rezeptor-Agonisten, COMT-Hemmer und MAO-B-Hemmer*). [42]

### L-Dopa

L-Dopa wird durch die L-Aminosäuren-Decarboxylase (L-AAD) zu Dopamin verstoffwechselt. Da diese Verstoffwechselung nicht nur im Gehirn, sondern auch in der Peripherie stattfindet, gelangen bei einer oralen Dosis durch einen spezifischen Transportmechanismus nur 5 % des L-Dopas über die Blut-Hirn-Schranke hinweg ins Striatum. Das nun dort aus dem L-Dopa entstandene Dopamin unterliegt den gleichen Wirkmechanismen wie endogenes Dopamin. Da eine für die Parkinson'sche Erkrankung notwendige Dosis an L-Dopa zu katastrophalen Nebenwirkungen führen würde, wird L-Dopa immer nur zusammen mit einem peripheren L-AAD-Hemmer verabreicht. Dieser steigert die orale Bioverfügbarkeit um das Vierfache. [20, 42, 57]

### L-Dopa-Langzeitsyndrom

Wenn L-Dopa auch die bislang größte Wirksamkeit im Bezug auf die Therapie beim Morbus Parkinson hat, so ist der Einsatz dennoch nicht unproblematisch:

Vor allem bei der Initialtherapie wird der Einsatz zunehmend kritisch gesehen, da es mit zunehmender Dauer der Behandlung vermehrt zu Komplikationen kommt. Diese umfassen eine Abschwächung der Wirksamkeit, Wirkungsschwankungen im Sinne des End-of-dose-Effektes, Dyskinesien, Psychosen und Verwirrheitszustände. Zusammengefasst werden sie als "L-Dopa Langzeitsyndrom" bezeichnet und sind vom behandelnden Arzt nur sehr schwer unter Kontrolle zu bringen. [30]

## Dopamin-Rezeptor-Agonisten

Dopamin-Rezeptor-Agonisten sind synthetische Substanzen, die eine direkte Stimulation der prä- und postsynaptischen Dopaminrezeptoren bewirken. Sie benötigen im Gegensatz zu L-Dopa keine enzymatische Umwandlung und können in 2 Gruppen eingeteilt werden: In ergoline und nicht-ergoline Substanzen. Alle Substanzen haben eine besondere Affinität zu D2-Rezeptoren. Sie unterscheiden sich lediglich in der Affinität zu den Rezeptor-Subtypen, was möglicherweise einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit hat. Die Halbwertszeit ist deutlich höher als die von L-Dopa, wodurch eine kontinuierliche Rezeptorstimulation möglich ist. Als Monotherapie werden diese Medikamente bei beginnender bis mittelschwerer Parkinsonerkrankung angewandt, als Kombinationspräparat zusammen mit L-Dopa auch bei schwerer Erkrankungsform. Durch die Initial- und Begleittherapie mit Dopaminagonisten können L-Dopa-induzierte Wirkungsfluktuationen signifikant verzögert werden. [42, 54, 59]

## COMT-Hemmer

Bei der Verabreichung von L-Dopa mit Decarboxylaseinhibitor wird der größte Anteil durch COMT (Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren) peripher schon zu 3-O-Methyl-Dopa verstoffwechselt. Letzteres ist ein inaktiver Metabolit des L-Dopas, der jedoch um dessen Aufnahme ins Gehirn konkurriert. Durch die Hemmung der COMT wird also indirekt die Bildung des 3-o-Methyl-Dopas vermindert, so dass mehr L-Dopa ins Gehirn gelangen kann. Nachgewiesenermaßen verlängern die COMT-Hemmer die "on"-Phasen bei Patienten mit Wirkungsfluktuationen und führen zu einer Reduktion der L-Dopa-Dosis. Allerdings treten auch Nebenwirkungen wie Dyskinesien, Halluzinationen, Durchfall und eine (harmlose) Orangeverfärbung des Urins auf. [42, 64, 67]

### MAO-B-Hemmer

Sich im synaptischen Spalt befindliches Dopamin wird durch MAO-B (Monoaminooxidase-B) abgebaut. Ziel der Anwendung von MAO-B-Hemmern ist es, die Wirkung des Dopamins zu verstärken, indem sein Abbau im synaptischen Spalt verzögert wird. MAO-B Hemmer werden zur Initial- und später zur Begleittherapie zusammen mit L-Dopa angewandt. Der Abbau der MAO-B-Inhibitoren erfolgt über amphetaminähnliche Substanzen, weswegen als Nebenwirkung Schlafstörungen auftreten können. [42, 36]

### B. Nicht direkt auf das Dopamin-System wirkende Medikamente

Aufgrund des Dopaminmangels kommt es zu Änderungen der cholinergen und glutamatergen Transmission in den Basalganglien. Acetylcholin wird vermehrt ausgeschüttet. Aufgrund dessen und aufgrund von Dysbalancen zwischen der hemmenden GABAergen und der erregenden glutamatergen Neurotransmission - bei letzterer spielen die N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)-Rezeptoren eine wichtige Rolle - kommt es zu gesteigerten tonischen Aktivitätsänderungen. Ziel der Medikamente dieser Kategorie ist die Hemmung der Botenstoffe, die zu diesen Überaktivitäten führen. (*Anticholinergika* und *NMDA-Rezeptor-Antagonisten*) [42]

### Anticholinergika

Aufgrund von Dysbalancen zwischen cholinerg und dopaminerger Transmission kommt es zu einer gesteigerten Aktivität. Anticholinergika blockieren muskarinerge Rezeptoren im Striatum. Sie haben vor allem eine abschwächende Wirkung auf den Tremor und waren die ersten wirksamen Medikamente in der Parkinsontherapie. Anwendung finden sie aufgrund ihrer vielen Nebenwirkungen jedoch kaum noch, lediglich als Alternative bei Nicht-Ansprechen auf Levodopa. Als Nebenwirkungen können Mundtrockenheit, Obstipation, Harnverhalt und Verwirrheitszustände auftreten. [42, 82]

## N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)-Rezeptor-Antagonisten

NMDA-Antagonisten entfalten ihre Wirkung über nicht kompetitive Hemmung der NMDA-Rezeptoren und besitzen außerdem eine schwache Dopamin freisetzende und anticholinerge Wirkung. Amantadin als wichtigster Vertreter wirkt hemmend auf die erregende Aktivität im Ncl. subthalamicus und bewirkt dadurch eine Besserung von Bradykinese, Tremor und Rigor. Neue Studien zeigen, dass es außerdem eine reduzierende Wirkung auf Dyskinesien bei Patienten mit Wirkungsschwankungen hat. Angewandt wird es als Monotherapeutikum bei Initialerkrankung und als Kombitherapeutikum mit L-Dopa. [14, 42, 62]

### 1.1.4.2. Nicht-medikamentöse konservative Therapie

#### Behandlung durch Physiotherapie

Zusätzlich zu der medikamentösen Therapie ist vor allem in der Frühphase der Erkrankung eine physiotherapeutische Betreuung sinnvoll. Auch wenn bisher nur wenige gesicherte Daten über Erfolge dieser Therapie vorliegen, gilt die Physiotherapie aufgrund zahlreicher empirischer Beobachtungen dennoch als anerkannte Therapiemaßnahme. Die Patienten erlernen hier bestimmte Strategien, um die spezifischen motorischen Störungen der Parkinson-Erkrankung zu kompensieren. Zudem sollen die allgemeine Beweglichkeit gefördert und der Kreislauf trainiert werden. [3]

#### Behandlung durch Diät

Eine weitere Möglichkeit der konservativen Therapie ist das Einhalten einer bestimmten Diät zusätzlich zur regulären Medikation. In mehreren Studien wurde festgestellt, dass eine eiweißarme Diät die Effektivität von Levodopa positiv beeinflusst. Dies scheint jedoch nur auf Patienten zuzutreffen, die Fluktuationen in Zusammenhang mit L-Dopa aufweisen. Hier verbessert sich in erster Linie das Verhältnis von "on"- zu "off"-Phasen. Patienten, die schon zuvor nicht signifikant

auf Levodopa reagierten, profitieren von der Diät kaum. Das L-Dopa sollte ca. 30-60 Minuten vor und/oder 1,5-2 Stunden nach den Mahlzeiten eingenommen werden, um zu verhindern, dass die neutralen Aminosäuren, die mit dem L-Dopa um die aktiven Transportmechanismen konkurrieren, dessen Platz belegen. Da die Diät kaum Nebenwirkungen hat und die Leistung der Patienten nachweislich bei einer proteinarmen Nahrung signifikant besser ist als bei einer proteinreichen Nahrung, kann sie als wichtiger begleitender Therapieansatz zusätzlich zur medikamentösen Therapie angesehen werden, der außerdem vom Patienten leicht zu Hause durchgeführt werden kann. [18, 66, 78]

#### 1.1.4.3. Operative Therapie

Alle operativen Verfahren bedienen sich einer stereotaktischen Operationstechnik, welche die dreidimensionale Darstellung der Zielregion ermöglicht. Bei dem stereotaktischen Ring handelt es sich um ein Referenzsystem, in dem der Schädel des Patienten während der Operation fest fixiert ist. Mit Zuhilfenahme dreidimensionaler Lokalisation wird dann durch ein kleines Bohrloch eine Sonde eingeführt. Nach einer nochmaligen Überprüfung der Lokalisation mittels bildgebender Verfahren erfolgt dann eine physiologische Identifikation des Zielgebietes.

Die operativen neurochirurgischen Verfahren werden bereits seit den 50er und 60er Jahren zur Behandlung von Bewegungsstörungen angewandt. Neben klassischen Läsionsverfahren werden auf der Grundlage der Fortschritte der Neurophysiologie und Neuroradiologie zunehmend Stimulationsverfahren entwickelt und eingesetzt. Als restauratives Verfahren wird momentan vor allem in Tierexperimenten die Transplantation von fetalen Stammzellen erforscht. [22, 44, 61, 72]

#### Läsionsverfahren

Die beiden wichtigsten Läsionsverfahren sind die Pallidotomie und die Thalamotomie. Die Technik ist ähnlich, nur die Zielorte sind verschieden. Nach der Zielpunktberechnung wird der Zielort versuchsweise stimuliert. Bei einer deutlichen Besserung von Rigor und Tremor (kontralateral) wird mittels Thermokoagulation

eine dauerhafte Läsion gesetzt. Eine Ausschaltung des GPi wird in erster Linie zur Behandlung von dystonen Bewegungsstörungen angewandt. Weitaus häufiger vorgenommen wird jedoch die VL-Thalamotomie. Nach Hassler sind dort zwei Anteile zu unterscheiden, die zu verschiedenen Ergebnissen führen und deshalb unterschiedliche Indikationen haben: Der Voa (Ventralis oralis anterior) wird in erster Linie zur Behandlung von Rigor und Bradykinesie ausgeschaltet, der Vop (Ventralis oralis posterior) zur Behandlung des Tremors. Bezüglich der Terminologie ist anzumerken, dass im amerikanischen Sprachgebrauch der VL-Thalamus den Vop und den Vim umfasst.

Ein großer Nachteil der Läsionsverfahren ist das mögliche Auftreten von vorwiegend irreversiblen Nebenwirkungen wie Hemiparesen, Fazialisminderinnervation, Parästhesien im Mund- und Fingerbereich, Verwirrtheit, Depressionen und Sprachstörungen. Deshalb werden die Läsionsverfahren mittlerweile größtenteils durch Stimulationsverfahren ersetzt. [17, 24, 35, 61]

### Stimulationsverfahren

Bei den Stimulationsverfahren wird keine irreversible Läsion gesetzt, sondern es werden ein oder zwei Elektroden in die Zielregion implantiert, mit denen diese dann reversibel durch An- und Ausstellen eines Stimulators stimuliert werden kann. Die Zielorte der Stimulation entsprechen im Prinzip denen der Läsionsverfahren: Stimuliert werden der Thalamus (genauer der Nucleus ventrointermedius thalami, Vim), der Nucleus subthalamicus (STN) oder der Globus pallidus internus (GPi).

Beim Morbus Parkinson wird in den meisten Fällen eine STN-Stimulation den beiden anderen Stimulationsorten vorgezogen. Während nämlich aus der Thalamusstimulation lediglich eine sehr effektive Tremorkontrolle resultiert, hat die STN-Stimulation zusätzlich eine symptomverbessernde Wirkung auf die beiden anderen Kardinalsymptome des Morbus Parkinson, Akinese und Rigor, und auf die medikamenteninduzierten hyperkinetischen Dyskinesien. Nachteilig ist jedoch, dass die Verbesserung des Tremors bei der STN-Stimulation häufig erst nach einigen Wochen eintritt. Die GPi-Stimulation hat zwar ähnliche motorische

Ergebnisse wie die STN-Stimulation, es gibt jedoch Studien, die einen Wirkungsverlust nach ca. zwölf Monaten andeuten. Die Thalamusstimulation wird zur Behandlung von Tremor angewandt und die GPi-Stimulation bei dystonen Bewegungsstörungen. [24, 32, 61]

### Restaurative Verfahren

Die restaurativen Verfahren gehören noch nicht zum klinischen Alltag, sondern befinden sich mehr oder weniger in einer fortgeschrittenen Erprobungsphase. Sie umfassen die Transplantation von Stammzellen zur Wiederherstellung spezifischer Zell-Elemente, die Zufuhr des Wachstusfaktors GDNF (glial-derived neurotrophic factor) oder die Gentherapie mit viralen Vektoren zur Übertragung von GDNF-kodiertem Zellmaterial.

## 1.2. Die Tiefe Hirnstimulation

### 1.2.1. Geschichte der Tiefen Hirnstimulation (THS)

Seit vielen Jahren werden Läsionen des ventrolateralen Thalamus zur Behandlung des Parkinsonschen Tremors eingesetzt. Im Laufe der Zeit wurde die Navigation im Bereich des Thalamus durch die Möglichkeit der Registrierung und Stimulierung mit Hilfe einer Sonde verfeinert. Dabei wurde festgestellt, dass in bestimmten Regionen eine Hochfrequenz-Stimulation den Tremor verringerte. Da die Stimulation die gleiche Wirkung hatte wie eine Läsion, wurde angenommen, dass dadurch die Thalamus-Neuronen blockiert würden. Dieser Effekt war reversibel durch Abbruch der Stimulation. Er trat nur bei hohen Frequenzen (100 Hz und darüber) auf, nicht aber bei Frequenzen unter 50 Hz. Diese Beobachtungen führten zu der Überlegung, dass dauerhaft implantierte Stimulationselektroden eine hilfreiche Methode zur Behandlung des Tremors sein könnten. Zum ersten Mal beschrieben wurde die Technik der THS unabhängig voneinander von Siegfried (1986) in Zürich und von Benabid et al. (1987) in Grenoble. Benabid kombinierte die Tiefe Hirnstimulation mittels ins Gehirn implantierter Elektroden mit einer kontralateralen Thalamotomie bei einem Patienten mit beidseitigem Morbus



Parkinson. Heute wird das Verfahren in der Regel als Monotherapie angewandt. Aufgrund dieser Beobachtungen war Ende der 80iger Jahre ein steigendes Interesse an der THS zu verzeichnen. [1, 7]

Diese ermutigenden Ergebnisse wurden durch andere Studienreihen mit größeren Patientenzahlen bestätigt. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurden die Verfahren, die eine Läsion des Globus pallidus pars interna (GPi) bewirken, abgelöst durch die THS. Seit 1995 wird die THS auch im Nucleus subthalamicus (STN) angewendet. [6, 48, 55, 71]

### 1.2.2. Funktion und Wirkung der Tiefen Hirnstimulation

Die grundlegenden physiologischen Prinzipien führen zu der Überlegung, dass die Tiefe Hirnstimulation die Grundbestandteile der Neuronen (Axonen und Zellkörper) um die Spitze der Stimulationselektrode herum aktivierten. Tatsächlich ruft eine THS verschiedener Strukturen positive Symptome hervor (Parästhesien durch prä-lemniskale Stimulation, Geräusche durch Stimulation der akustischen Wege oder Blitze durch Stimulation der optischen Wege). Die THS wurde ursprünglich zur Aktivierung eines absteigenden, vom periaquäduktalen Grau ausgehenden schmerzhemmenden Weges eingesetzt. Die THS des thalamischen Nucleus ventrocaudalis, ebenfalls zur Schmerzlinderung eingesetzt, erzeugt Parästhesien, indem sie die thalamokortikalen Neuronen aktiviert und dadurch eine Exzitation von Neuronen im primär somatosensorischen Kortex bewirkt. Die zur Behandlung des Morbus Parkinson angewendete THS der betreffenden Nuclei (GPi, STN und Vim) jedoch erzeugt einen Effekt ähnlich dem einer Läsion oder Blockierung der Region durch eine Mikroinjektion von Lidocain oder dem GABA-Agonisten Muscimol. Elektrophysiologische Untersuchungen haben nach einer STN-Stimulation bei Ratten eine verminderte Neuronen-Aktivität in der SNr und im Nucleus entopeduncularis (entsprechend GPi beim Menschen) festgestellt. [6, 8, 10, 25, 26]

Untersuchungen mittels Positronen-Emissionstomografie zufolge weist die metabolische Aktivität im Kortex nach einer Pallidotomie und nach einer THS des GPi

ähnliche Veränderungen auf. Die THS inhibiert damit offenbar die Neuronenaktivität in den Zielnuclei von Parkinson-Patienten.

Die Zielnuclei umfassen eine Vielzahl verschiedener neuronaler Elemente: Zellkörper, afferente Fasern, efferente Fasern, Durchgangsfasern, Gliazellen und dendritisches Netzwerk. Nach neurophysiologischen Erkenntnissen sind große myelinisierte Axonen weit stärker erregbar als Zellkörper, myelinisierte Axonen und dendritisches Netzwerk. [10, 33, 46]

Die anatomisch-physiologischen Hintergründe der klinischen Effekte der THS und ihre Mechanismen sind sehr komplex und bedürfen noch weiterer Klärung.

Zur Erklärung der Wirkungsmechanismen der THS liegen verschiedene Thesen vor:

- 1) Aktivierung inhibitorischer und/oder exzitatorischer Afferenzen des stimulierten Nucleus
- 2) Kerninhibition durch Blockierungseffekt
- 3) Potentialänderung der Membran

### 1.2.3. Zielnuclei der Tiefen Hirnstimulation für Morbus Parkinson

Die THS wurde zunächst im VIM angewandt, doch in den 90er Jahren fokussierte sich das Interesse auf den STN und den GPi, da eine Stimulation dieser Strukturen eine Verbesserung der gesamten bei Morbus Parkinson vorhandenen Triade herbeiführte. Von den therapierefraktären Symptomen des Morbus Parkinson lassen sich lediglich die L-DOPA-induzierten Dyskinesien durch eine THS des GPi erfolgreich behandeln.

Die STN-Stimulation ist bezüglich ihrer Wirkung auf die Parkinson'sche Symptomatik effektiver. Sie geht einher mit einer signifikanten Reduktion der durchschnittlichen täglichen Levodopagabe, die sogar bei vielen Patienten komplett eingestellt werden kann. Diese Ergebnisse werden bestätigt durch PET-Studien,

die gezeigt haben, dass eine STN-Stimulation größere motorische Bereiche reaktiviert als eine GPi-Stimulation. [15, 58, 73]

#### 1.2.4. Operative Technik bei Stimulation des STN (Nucleus subthalamicus)

Die chirurgische Behandlung des Morbus Parkinson erfordert ein multidisziplinäres Team von Neurologen, Neurochirurgen, Neuroradiologen und Neurophysiologen. Das gesamte Verfahren lässt sich in drei Phasen unterteilen: die prächirurgische, die chirurgische und die postchirurgische.

- 1 - Prächirurgische Phase: Diese umfasst eine genaue Auswahl und Evaluation der Patienten.
- 2 - Chirurgische Phase: Diese umfasst die Bestimmung des Zielpunktes, die Implantierung der Elektrode und die Kontrolle ihrer Position.
- 3 - Postchirurgische Phase: Hier wird die Platzierung der Elektrode noch einmal überprüft, es werden Stimulations- und Evaluationstests durchgeführt, und der Impulsgenerator wird eingebracht.

##### 1.2.4.1. Prächirurgische Phase: Patientenauswahl

Die mit der THS-Operation verbundenen Risiken, die kurz- und langfristigen Kosten der THS, der organisatorische Aufwand, der dem Patienten und seinen Betreuern in der langen Zeit der Nachbetreuung abverlangte Kraftaufwand und die begrenzte Zahl an qualifizierten Neurochirurgen erfordern eine sorgfältige Auswahl der zu operierenden Patienten. Die Diagnose des M. Parkinson sollte nahezu fünf Jahre zurückliegen. Das Krankheitsbild muss erhebliche motorische Fluktuationen und/oder L-Dopa-bedingte Dyskinesien aufweisen. Darüber hinaus sind die besten Kandidaten für diesen Eingriff:

- 1) Patienten, die voraussichtlich den größten Nutzen aus dieser Behandlung ziehen;
- 2) Patienten, bei denen dieser Nutzen voraussichtlich über einen langen Zeitraum anhält;
- 3) Patienten, die physisch, kognitiv und emotional in der Lage sind, die Prozedur der THS und die regelmäßige Nachbetreuung zu bewältigen.

Durch eine präoperative MRI-Untersuchung sollten eine zerebrale Atrophie und andere organische zerebrale Krankheiten ausgeschlossen werden.

Ein positiver L-Dopa Test, d.h. das Ansprechen auf Levodopa, ist das Hauptkriterium für die Voraussage einer positiven Reaktion auf die THS. Patienten, die am besten auf die Levodopa-Therapie ansprechen, sprechen auch auf die THS an, insbesondere in Bezug auf Rigor und Bradykinesie. Symptome hingegen, die gegenüber der L-Dopa-Therapie resistent sind, lassen sich durch die THS häufig kaum verbessern. Es besteht weitgehende Übereinstimmung darüber, dass auch das Alter für die Erfolgsprognose eine Rolle spielt. Die meisten Autoren gehen von einer Altersgrenze von 70 Jahren aus. Die Dauer des Erfolges ist eng verknüpft mit der korrekten Diagnose eines idiopathischen Morbus Parkinson und dem Ausschluss bestimmter zerebraler Erkrankungen. Einige degenerative Erkrankungen wie die Multisystematrophie (MSA) können sich in motorischen Störungen ähnlich dem Morbus Parkinson manifestieren. Diese Krankheiten können zunächst gut auf L-Dopa ansprechen, so dass auch eine THS erfolgreich ist. Die Krankheit schreitet jedoch rapide fort, daher ist die Wirkung der THS nur vorübergehend. Wegen der hohen Kosten ist eine THS auch nicht indiziert bei Parkinson-Patienten mit mäßiger Prognose. Kandidaten für die THS müssen physisch und psychisch in der Lage sein, einen langen, sehr anspruchsvollen chirurgischen Eingriff mit entsprechenden postoperativen Verlaufsuntersuchungen zu bewältigen. Schwierig ist dies vor allem bei allgemein geschwächten Patienten. Darüber hinaus stellen auch mentale oder psychiatrische Störungen eine Kontraindikation für die Operation dar. Dieses auch vor dem Hintergrund, dass die THS de novo eine neuropsychologische Dysfunktion auslösen kann. So berichten sogar einige Autoren, dass Patienten, die vor der OP Borderlinestörungen aufwiesen, nach einer bilateralen STN-Stimulation irreversibel dement wurden. Demenz und Depression sind durch einen MDRS-Test (Mattis Dementia Rating Scale) bzw. MDRS (Montgomery-Asberg Depression Ra-

ting Scale) auszuschließen. Für die mentale Verfassung ist offenbar auch das Alter des Patienten von entscheidender Bedeutung: Bei über 70 Jahre alten Patienten besteht ein erhöhtes Risiko einer Verschlechterung des mentalen Zustandes nach einer STN-Stimulation. [45, 47, 70]

All diese Parameter fließen in ein spezielles Parkinson-Evaluations-Verfahren namens CAPSIT-PD (Core Assessment Program for Surgical Interventions and Transplantation in Parkinson's Disease) ein. Dieses Verfahren ist eine Weiterentwicklung des CAPIT-Verfahrens (Core Assessment Program for intracerebral Transplantation), bei dem es nur um Patienten ging, die für eine intrazerebrale Zelltransplantation vorgesehen waren.

Hauptziel des CAPSIT-PD-Verfahrens ist die Bereitstellung eines allgemeinen Patientenauswahlprogramms für chirurgische Eingriffe sowie die Aufzeichnung der Resultate chirurgischer Verfahren bei Morbus Parkinson.

Der Fünf-Jahres-Zeitraum gestattet eine Differentialdiagnose zu anderen Krankheiten wie MSA, progressive supranukleare Paralyse und Lewy-Körper-Demenz, die eine Kontraindikation zur Operation darstellen. Innerhalb dieser 5 Jahre kann auch das Ansprechen auf L-Dopa besser evaluiert werden. Die ausgewählten Patienten sollten auf dopaminerge Stimulation ansprechen (d.h. nicht nur L-Dopa, sondern auch dopaminerge Agonisten), wobei eine mindestens 33-prozentige Reduktion der Punktzahl nach Teil III der UPDRS zu erreichen ist. [45, 52]

#### 1.2.4.2. Chirurgische Phase: Lokalisierung der stereotaktischen Zielpunkte

Eine zuverlässige Lokalisierung tiefer Hirnstrukturen kann durch mehrere Methoden erreicht werden. In Anbetracht der geringen Größe des Nucleus subthalamicus von etwa 7 mm x 9 mm x 5 mm ist eine präzise Lokalisierung dieses Zieles unabdingbar. Auch wenn sich in den letzten Jahren noch einige Autoren auf radiologische Landmarken beschränkt haben, wird inzwischen doch überwiegend die radiologische Lagebestimmung der Struktur als Ausgangspunkt verwendet und anschließend ein physiologischer Test der Region zur Lokalisierung des Zieles vorgenommen. Die radiologischen Methoden umfassen die indirekte oder statistische

Lokalisierung mit stereotaktischer Identifizierung des Zieles und die direkte Visualisierung der Basalganglien mit stereotaktischer Lokalisierung. [5, 74, 83]

#### 1.2.4.2.1. Anatomische Zielpunktbestimmung

- a) Kranielle Computertomographie (CT)
- b) Magnetresonanztomographie (MRT)
- c) Bildfusion

Verschiedene Zentren haben in letzter Zeit Methoden zur Zielbestimmung bei der chirurgischen Behandlung von Bewegungsstörungen mit Hilfe der MRI beschrieben. Die Zielpunkte der Wahl bei der chirurgischen Behandlung des Morbus Parkinson, nämlich GPi und STN, können direkt mit Hilfe spezifischer MRI-Sequenzen lokalisiert werden, die einen starken Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz bieten. Inversion-Recovery-Sequenzen und T2-gewichtete koronare Spincho-Sequenzen ermöglichen die direkte Visualisierung der Grenzen von GPi bzw. STN. Bei dieser direkten Sichtbarmachung der Grenzen von STN und GPi werden zwar die individuellen anatomischen Variationen berücksichtigt, es kann aber bei der Magnet-Resonanz-Lokalisierung zu magnetischen Verzerrungen kommen. Magnetische Verzerrungen treten vor allem auf der Y-Achse in der Größenordnung von 1-2 mm auf. In einer Vergleichsstudie über drei anatomische Methoden zur STN-Zielbestimmung (direkte MRI, Zentrum des Nucleus subthalamicus auf einem digitalisierten skalierten stereotaktischen Schaltenbrand-Wahren-Atlas und Zielbestimmung auf der Basis eines 13 mm seitlich, 4 mm hinter und 55 mm unterhalb des interkommissuralen Mittelpunktes liegenden Punktes) stellten Zonenshyn et al fest, dass jede dieser Methoden zwar zu einer genauen Lokalisierung des Nucleus subthalamicus führt, eine Kombination aller drei Methoden aber die beste Übereinstimmung mit dem finalen physiologischen Ziel herbeiführt. [83]

#### 1.2.4.2.2. Elektrophysiologische Evaluierung von Zugangsweg und Zielpunkt

Für die physiologische Verifizierung des Zielpunktes stehen zwei Methoden zur Verfügung:

##### a) Mikroelektrodenableitung (MER) im Nucleus subthalamicus:

Eine oder mehrere Elektroden mit einem Durchmesser von 10-20  $\mu\text{m}$  (Platin-Iridium oder Wolfram) werden zur Aufzeichnung der elektrischen Aktivität der einzelnen Neurone eingesetzt. Diese Methode gestattet die Kartographie des betreffenden Kerns während des Eindringens der Elektrode und ermöglicht eine genaue Definition der Grenzen der umgebenden Nuclei und Zugangswege, der sensomotorischen Region und ihrer somatotopischen Anordnung.

Bezüglich der neurophysiologischen Überwachung besteht keine allgemeine Übereinstimmung. Trotz der Risiken der MER, bedingt durch die Zahl der Trajektorien zur Platzierung der Mikroelektrode und die lange Dauer der Operation, halten die meisten Zentren die Mikroelektrodenableitung für eine sinnvolle Ergänzung. In einigen Kliniken wird jedoch ausschließlich die Makrostimulation zur Lokalisierung eingesetzt.

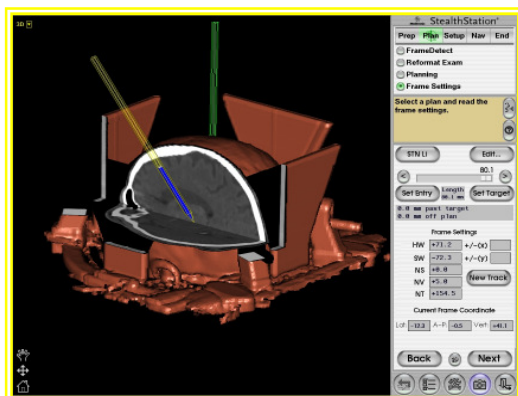


Abbildung 1.2.4.2.2.a: Schematische Darstellung der Mikroelektrodenableitung



Abbildung 1.2.4.2.2.b: Mikro-manipulator

#### b) Makrostimulation:

Es wird eine Makroelektrode mit einer Spitze von 1 bis 1,5 mm Durchmesser eingesetzt, die einen elektrischen Impuls erzeugt. Die Stromstärke ist hierbei variabel, die Frequenz beträgt 130 Hz und die Impulsbreite 90 ms. Sobald die Stimulationselektrode den Zielpunkt und dessen nähere Umgebung erreicht, wird eine akute Reaktion erzeugt. Dieses System ermöglicht es zwar nicht, die somatotopische Organisation und die anatomischen Grenzen der Nuclei zu erkennen, gestattet aber den Ausschluss einer fehlerhaften Platzierung der Elektrode in umgebende Strukturen. Je nach Lokalisation äußert sich bei einer STN-Stimulierung beispielsweise eine fehlerhafte Platzierung der Elektrode in tonisch-klonischen Bewegungen, Parästhesien und einer konjugierten Abweichung der Augen, hervorgerufen durch eine Stimulierung der Capsula interna, des Lemniscus medialis und des Nucleus oculomotorius. Zeichen für eine exakte Platzierung der Elektrode im STN ist vor allem die intraoperative Unterdrückung der Parkinson-Symptome: Rigor, Tremor und Bradykiniesen [9].

#### 1.2.4.3. Postchirurgische Phase

Die postoperative CT- oder MRT-Untersuchung dient der endgültigen Lokisationskontrolle der Elektrode und dem Ausschluss möglicher zerebraler Blutungen.

Die gleiche Serie wie bei der Teststimulation kann auch zur Überprüfung der Ergebnisse der THS verwendet werden. Die Tests werden mit variierenden Parametern durchgeführt, um Frequenz, Impulslänge und Zeitmuster zu optimieren. Bei zufriedenstellendem klinischem Ergebnis wird ein Neurostimulator in eine subkutane Tasche unterhalb des Schlüsselbeins implantiert und subkutan mit der distalen Spitze der Elektrode verbunden. Der Stimulator ist extern programmierbar und gestattet eine separate und individuell auf die Bedürfnisse des Patienten abgestimmte Einstellung von Kontaktauswahl, Frequenz, Spannung und Impulslänge. Mit Hilfe eines Steuerungsgerätes kann der Patient den Stimulator ein- oder ausschalten. Bei jeder Verlaufsuntersuchung können die Stimulationsparameter auf eine optimale Beherrschung der Parkinson-Symptome mit Minimierung der Nebenwirkungen eingestellt werden. Sollte der Patient unter Nebenwirkungen



oder verstärkten Symptomen leiden, ist jederzeit eine Umprogrammierung des Stimulators möglich.



Abbildung 1.2.4.3: Steuerungsgerät für den Patienten zum Ein- und Ausschalten des Stimulators

### 1.3. Ganganalyse mit dem Pedar-X-System

Das Pedar-X-System der Firma Novel GmbH ist ein Druckverteilungsmesssystem, das mittels Drucksensoren in den Einlegefußsohlen die Druckverteilung im Schuh während des Abrollprozesses erfassen kann, wodurch dann Rückschlüsse auf das Gangbild des Patienten gezogen werden können. [19]

Im Wesentlichen besteht das System aus flexiblen Einlegesohlen mit 99 Drucksensoren pro Sohle, einer Messbox zur Erfassung der von den Sohlen weitergeleiteten Daten und einem PC, der der Datenspeicherung und -verarbeitung dient. Alle drei Komponenten sind miteinander vernetzt. Für die Datenverarbeitung existiert eine spezielle Software, mittels der man die Werte der 99 Drucksensoren für verschiedene anatomische Fußregionen ermitteln kann.

Ursprünglich handelte es sich bei dem Gerät um ein für die Sportbiomechanik konzipiertes Gerät. Ziel war es, den Druck bei bestimmten Sportarten im Schuh

zu messen und dann dementsprechende Fußsohlen für bestimmte Sportschuhe zu konzipieren, die eine möglichst gleichmäßige Verteilung des Druckes auf den Fuß bewirken sollten.

In der Medizin wird das Pedar-X-System vor allem in der Prävention des diabetischen Fußes eingesetzt. [19] Da ein Hauptrisikofaktor für die Bildung von Ulcera beim diabetischen Fuß ein erhöhter Druck ist, sollen mittels des Druckverteilungsmesssystems die Stellen am Fuß ermittelt werden, die den höchsten Druck aufweisen. Dementsprechend werden die Patienten dann mit individuellen Schuheinlagen versorgt, die diese Druckspitzen ausgleichen können.

#### 1.4. Ziel der Arbeit

Durch mehrere Studien wurde bereits bestätigt, dass die STN-Stimulation einen positiven Effekt auf die motorischen Fähigkeiten der Patienten hat und dass sich deren Gangbild verbessert. Bislang liegt jedoch noch keine genaue und einfach zu handhabende Methodik vor, um die Verbesserungen der Motorik und insbesondere des Gangbildes zu messen. Auch noch nicht bekannt ist bisher, inwiefern die Gewichtung der Intensität der Symptomatik der rechten und der linken Körperhälfte eine Rolle für das Gangbild spielt. Noch immer ist es also Ziel der Forschung, eine Methode zu finden, die die durch die THS hervorgerufenen Verbesserungen des Gangbildes auf eine möglichst einfache Art zu quantifizieren vermag. Bislang wird hierfür am häufigsten der motorische Teil III der UPDRS verwendet. Dieser Wert bezieht sich jedoch auf die Gesamtmotorik, macht also keine Aussage über die quantitative Differenzierung bezüglich dynamischer und kinematischer Größen des Gangbildes, berücksichtigt keine symptomatische Gewichtung der Erkrankung der beiden Körperseiten und ist zudem aufwendig zu erstellen. Deshalb soll im Rahmen der vorliegenden Studie herausgefunden werden, ob eine Ganganalyse mittels Pedar-X-Systems eine einfachere Methode darstellt, um quantitativ Verbesserungen im Bewegungsmuster nach der Implantation eines Stimulators beurteilen zu können.

Ziel dieser Arbeit ist also eine Erstevaluation des Pedar-X-Systems bezüglich einer Ganganalyse bei Parkinson-Patienten bei THS.

Auf der Grundlage dieser Überlegungen soll im Rahmen des Projektes auf folgende Fragen eingegangen werden:

1. Ist das Gerät überhaupt praktikabel für die Ganganalyse bei Parkinson-Erkrankten bezüglich des Handlings und des Zeitaufwandes?
2. Ändert sich bei Patienten mit STN-Stimulation die Druckverteilung während des freien Gehens, wenn der Stimulator eingeschaltet oder ausgeschaltet ist?
3. Wenn ja, inwiefern und in welchem Maße normalisiert sich das Gangbild der Patienten, wenn sie den Stimulator einschalten?
4. Zeigen sich Unterschiede im Gangbild zwischen der rechten und der linken Körperseite, bzw. zwischen der symptomatisch von der Krankheit stärker und der weniger stark betroffenen Seite?
5. Wenn ja, nivellieren sich diese Unterschiede, wenn die Stimulation eingeschaltet ist?

## **2. Probanden und Methoden**

Bei der Studie handelt es sich um eine experimentelle, nicht randomisierte Studie, die prospektiv von Januar 2005 bis September 2005 an der Klinik für Neurochirurgie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt wurde.

Das Pedar-X-System der Firma Novel wurde von der Abteilung für Physiotherapie der Philipps-Universität Marburg gestellt.

Das Institut für Sportwissenschaften der Philipps-Universität Marburg stellte die Software (Novel-Win) für die quantitative Analyse der mittels Pedar-X-System gewonnenen Daten zur Verfügung. Außerdem erfolgte im Rahmen der Studienplanung und -durchführung eine Beratung durch den Bereich Sportmedizin des Institutes (Herrn Dr. O. Hoos).

Bei der Auswahl der Patienten für die Studie war Frau OÄ Dr. Sixel-Döring von der Paracelsus-Elena-Klinik in Kassel behilflich.

Das Studienziel und die Methoden wurden vor Beginn der Studie im Studienprotokoll festgelegt, welches Bestandteil des Ethikantrages war. Für die Durchführung der Versuche am Patienten lag die Genehmigung der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg vor.

### **2.1. Probandenzahl**

Beteiligt an der Studie waren zehn Patienten. Eine Auswertung der Daten erfolgte also für zehn Patienten – eine für eine Erstevaluation realistische Patientenzahl, bei der auf einem explorativen statistischen Niveau signifikante Resultate erzielt werden können.

## 2.2. Auswahl der Probanden

Die 10 Patienten wurden anhand nachfolgend formulierter Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Alle Patienten wurden sowohl schriftlich, als auch mündlich ausführlich über den Zweck und den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zu der Teilnahme an der Studie.

Die bestehende Medikation wurde für die Studie nicht verändert.

### 2.2.1. Einschlusskriterien

Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie waren:

- Diagnosekriterium: Idiopathischer Morbus Parkinson nach ICD10.
- Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson, bei denen die Indikation zur THS vorlag und die in dem Zeitraum zwischen Januar 2003 und Januar 2005 in der Klinik für Neurochirurgie der Universität Marburg operiert worden sind.
- Die Patienten mussten nach vorheriger mündlicher und schriftlicher Aufklärung über die Studie ein gesondertes schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie geben.
- Die Patienten mussten sich in einer stabilen Medikamenten-On-Situation befinden.
- Die Implantation der Elektroden musste mindestens sechs Monate zurückliegen, um einen "Setzeffekt", d.h. eine nur durch die Operation auftretende Verbesserung der Symptomatik, ohne direkte Wirkung des Stimulators auszuschließen.

### 2.2.2. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren:

- Patienten, bei denen der Operationstermin noch keine sechs Monate zurücklag (s.o.);
- Patienten, die eine Gehhilfe benötigten;
- Patienten, die bei ausgeschalteter Stimulation nicht in der Lage waren, eigenständig zu stehen oder zu laufen;
- Patienten, die aufgrund irgendeiner anderen körperlichen Erkrankung nicht in der Lage waren, an den beabsichtigten Tests teilzunehmen;
- Patienten, von denen keine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vorlag.

### 2.2.3. Abbruchkriterien

Die Patienten konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Patienten, welche die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt hätten, bzw. für die sich eines der oben genannten Ausschlusskriterien eingestellt hätte, wären aus der Studie ausgeschlossen worden.

## 2.3. Versuchsdurchführung

### 2.3.1. Datenerfassung

Die Patienten wurden einzeln in die physiotherapeutische Abteilung der Marburger Uni-Klinik einbestellt und wurden angewiesen, flache Schuhe ohne Relief im Inneren des Schuhs mitzubringen.

In diese Schuhe wurden jeweils der Schuhgröße entsprechende flexible Sohlen eingelegt, die etwa 2,5 mm stark und mit jeweils 99 kapazitiven Messsensoren ausgestattet sind. Verwendet wurden Messsohlen in Größe 38/39, 40/41 und 43/44. Die Sohlen wurden flach auf den Boden des Schuhs gelegt und eine genaue Platzierung nochmals mit der Hand kontrolliert.

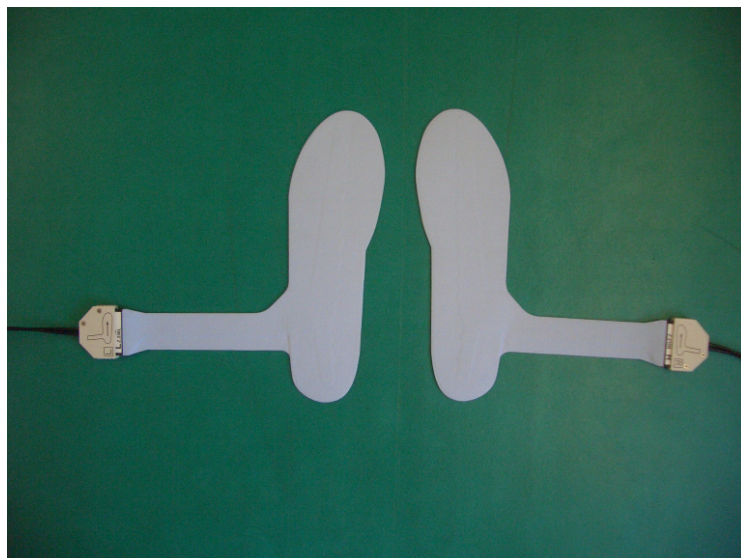


Abbildung 2.3.1.a: Sohlen mit jeweils 99 kapazitiven Sensoren

Lateral der Knöchel befand sich jeweils eine Zuleitungslasche, die mit der Messbox am Rücken des Patienten verbunden war. Hier war darauf zu achten, dass diese Zuleitungslasche beweglich genug war um beim Gehen nicht beschädigt zu werden und um Bewegungen im Sprunggelenk nicht zu behindern.

Über ein spezielles Kabel wurden die Rohdaten von den Messsohlen zu der Pedar-Box übertragen, die an einem Gürtel am Rücken des Patienten befestigt war. Diese Pedar-X-Messbox war über ein 10 Meter langes Glasfaserkabel mit einem Rechner verbunden, auf dessen Festplatte die Rohdaten gespeichert wurden.

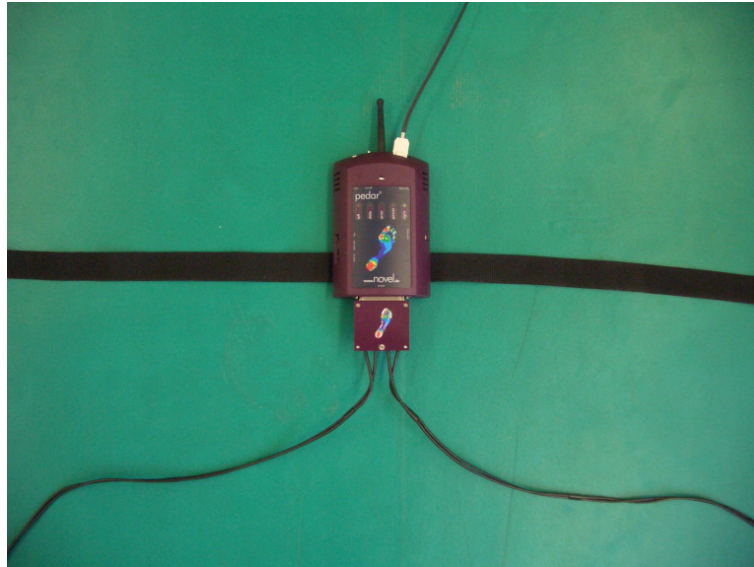


Abbildung 2.3.1.b: Pedar-X-Messbox

Eine Strecke von 10 Metern wurde abgemessen und markiert. Als nächstes wurde der Patient gebeten, in einer ihm als angenehm erscheinenden Geschwindigkeit die markierte 10-Meter Strecke zu laufen. Hierbei wurde die Zeit vom Startpunkt bis zum Zielpunkt automatisch vom PC gemessen.



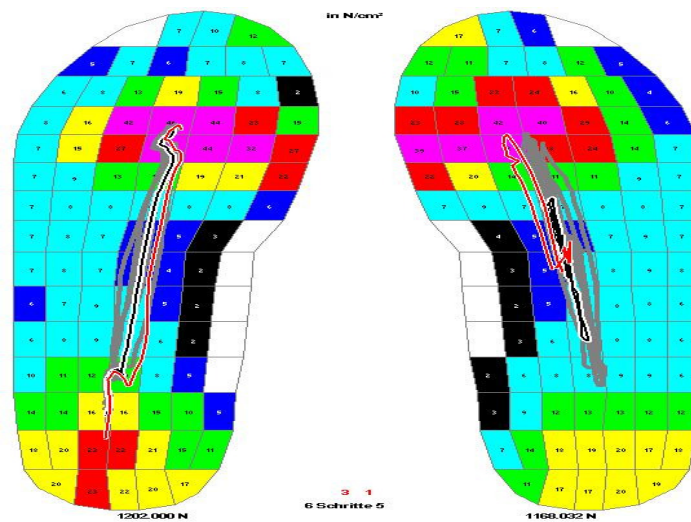


Abbildung 2.3.1.c: Grafik der maximalen Druckverteilung eines Parkinsonpatienten

Danach wurde der Stimulator durch einen Arzt ausgeschaltet, und es wurde so lange gewartet, bis der motorische Zustand des Patienten seiner Meinung nach dem vor der Operation entsprach. Der Patient wurde nochmals gebeten, die 10 Meter lange Strecke in einer ihm angenehmen Geschwindigkeit zu laufen.



Abbildung 2.3.1.d: Programmiergerät zum externen Ein- und Ausschalten des Stimulators durch den Arzt

### 2.3.2. Datenverarbeitung

Die Rohdaten wurden mit dem zum Messgerät zugehörigen Softwareprogramm PEDAR EXPERT bei einer Frequenz von 50 Hz ermittelt und auf Artefakte überprüft. Die Daten wurden dann nacheinander separiert, transformiert und mit dem statistischen Softwarepaket NOVELWIN weiterverarbeitet:

- a) Zunächst wurde eine Gruppe von vier aufeinander folgenden Schritten für die rechte und die linke Seite ausgewählt, wobei immer mit einem rechten Schritt begonnen wurde.

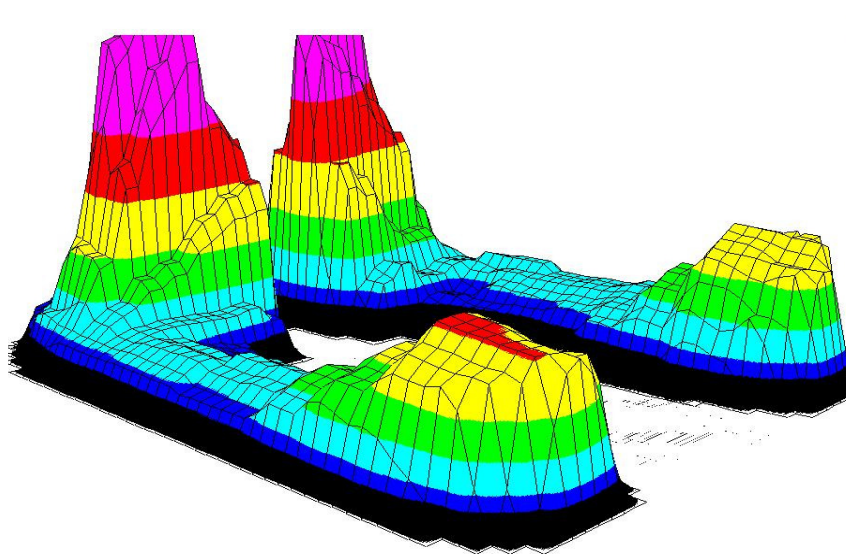


Abbildung 2.3.2.a: Dreidimensionale Ansicht einer maximalen Druckverteilungsmessung eines Parkinsonpatienten vor der weiteren Datenverarbeitung

- b) Dann wurden 10 anatomische Fußzonen definiert, um die Messwerte lokal auf folgende anatomische Zonen zu fokussieren:

Zone 1	(LH = lateral heel)	laterale Ferse
Zone 2	(MH = medial heel)	mediale Ferse
Zone 3	(MMF = medial midfoot)	medialer Mittelfuß
Zone 4	(LMF = lateral midfoot)	lateraler Mittelfuß
Zone 5	(MFF = medial forefoot)	medialer Vorfuß

Zone 6 (CFF = central forefoot)	zentraler Vorfuß
Zone 7 (LFF = lateral forefoot)	lateraler Vorfuß
Zone 8 (STOE = second toe)	zweite Zehe
Zone 9 (HAL = Hallux)	großer Zeh
Zone 10 (LTOE = lateral toes)	laterale Zehen

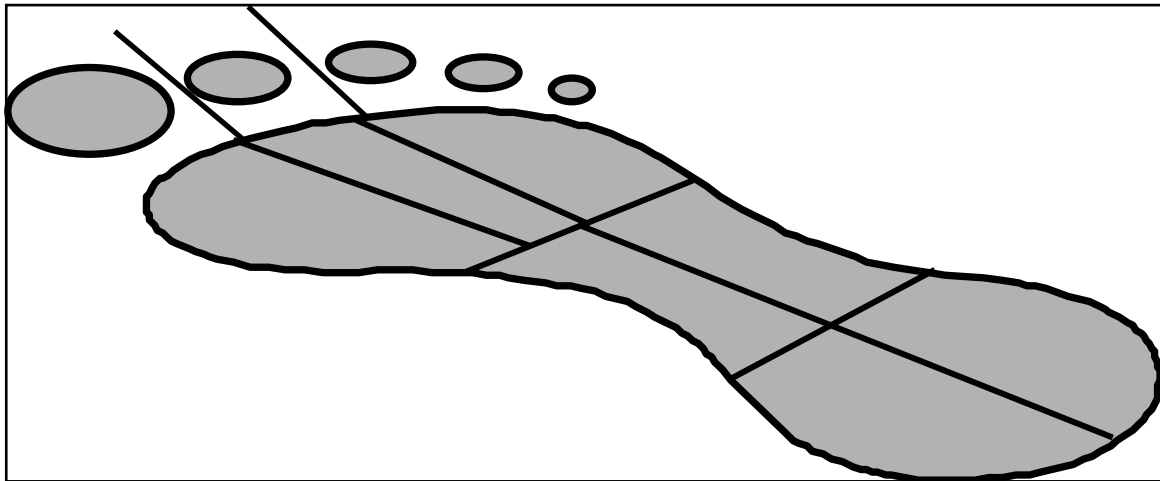


Abbildung 2.3.2.b: Abbildung der verschiedenen anatomischen Zonen der Fußsohle

- c) Es erfolgte eine statistische Teilanalyse in NOVEL WIN und ein anschließender Datenexport. Dabei wurden als Parameter die vertikale Gesamtbelastung (Kraft-Zeit-Integral [Ns] und Druck-Zeit-Integral [Ns/cm<sup>2</sup>] des Gesamtfußes) sowie die relative Belastung innerhalb der anatomischen Zonen (%) für vier konsekutive Schritte der jeweils linken und rechten Seite berechnet. Die relative Belastung wurde dabei aus dem Kraft-Zeit-Integral [Ns] pro Zone dividiert durch die Gesamtkraftbelastung [Ns] mal 100 bestimmt.
- d) Die endgültige Datenverarbeitung erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS 12.0 (SPSS GmbH, München).

## 2.4. Statistische Methoden

Zur statistischen Analyse wurden die Druckverteilungsdaten mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test (mit Exact-Test für kleine Stichproben) auf Normalverteilung und mittels der Levene-Statistik auf Homogenität der Varianzen überprüft. Bei Erfüllung der Normalverteilungsbedingung wurden die Daten mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung und der DBS-Stimulation (ON/OFF) als Faktor analysiert. Selbiges erfolgte für den Faktor "Seite" (betroffen/nicht betroffen), wobei dieser anhand der klinischen Symptome vorher in einer Untersuchung definiert wurde. Das Signifikanzniveau wurde jeweils auf  $p < 0,05$  festgesetzt. Hochsignifikant ist ein Wert von  $p < \text{oder} = 0,01$  und ein statistischer Trend wurde bei  $p < 0,10$  angenommen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Ergebnisse der patientenspezifischen Untersuchungen**

Die Ergebnisse der Druckverteilungsmessungen werden in jeweils drei Säulendiagrammen pro Patient dargestellt. In dem ersten Diagramm werden die Druckverteilungen des linken und des rechten Fußes bei eingeschalteter Stimulation gegenübergestellt. Das zweite Diagramm zeigt eine Gegenüberstellung der Druckverteilungen des linken und des rechten Fußes bei ausgeschalteter Stimulation. In einem dritten Diagramm werden dann linker und rechter Fuß bei ein- und ausgeschalteter Stimulation miteinander verglichen. Die Ordinate zeigt jeweils die relativen Druckbelastungswerte in %, auf der Abszisse werden die zehn verschiedenen Messbereiche der Sohle dargestellt: Laterale Ferse, mediale Ferse, medialer Mittelfuß, lateraler Mittelfuß, medialer Vorfuß, zentraler Vorfuß, lateraler Vorfuß, zweite Zehe, großer Zeh und laterale Zehen.

Da der Morbus Parkinson sich bei jedem Patienten in unterschiedlichen Gewichtungen der Symptome äußert, erschien es zunächst sinnvoll, die jeweiligen Ergebnisse der Druckverteilungsmessungen im Zusammenhang mit der spezifischen klinischen Diagnostik jedes einzelnen Patienten auszuwerten. Nach der Einzelauswertung jedes Patienten erfolgte dann eine Mittelwertberechnung der Druckwerte aller Patienten für die verschiedenen anatomischen Fußzonen, geordnet nach symptomatisch stärker und nicht so stark betroffener Seite.

##### **3.1.1. Patient 1**

###### **3.1.1.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung**

Die Erkrankung des Patienten besteht seit 1986, wird aber erst drei Jahre später, 1989, diagnostiziert. Bis April 2004 können die Symptome des Morbus Parkinson relativ komplikationslos durch die Levodopa-Therapie unterdrückt werden, dann treten Psychosen als Folge der Levodopa-Einnahme auf. Außerdem leidet der Patient unter Schlafstörungen, Sprach- und Schreibproblemen. Bezüglich der Motorik treten Hyperkinesien und Freezing auf, wobei die Hyperkinesien zunächst nur

rechts vorhanden sind (Semiparkinson). Nach einigen Jahren ist auch die linke Seite betroffen, jedoch nicht so gravierend wie die rechte. Das Freezing äußert sich in Startschwierigkeiten beim Laufen in Form von Trippelschritten. Sobald diese überwunden sind, bestehen keine weiteren Probleme oder Unsicherheiten.

Seit der Implantation der Stimulationselektroden und einer Reduktion der Medikation ist nach Angaben des Patienten eine deutliche Besserung sämtlicher Symptome festzustellen.

Bei der Ganganalyse dauerte es nach Ausschalten der Stimulation 14 Minuten, bis die Symptomatik der präoperativen entsprach.

#### 3.1.1.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung

**Patient 1: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet**

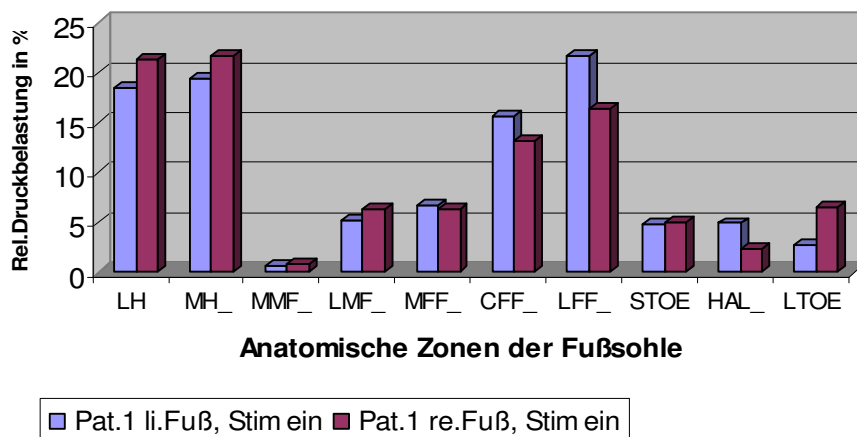


Abbildung 3.1.1.a: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation eingeschaltet

Bei eingeschalteter Stimulation ist der Druck der medialen und lateralen Ferse des rechten Fußes um ca. 3.0 höher als der des linken Fußes. Der Druck des rechten medialen und lateralen Mittelfußes ist um 0.2 bis 1.1 höher als beim linken Fuß. Die drei Regionen des rechten Vorfußes weisen insgesamt eine deutlich geringere Belastung auf als die des linken Fußes. In der Zehenregion variieren die Werte: Zweite Zehe und laterale Zehen weisen rechts höhere Druckwerte auf

als links, die rechte große Zehe weist einen kleineren Druckwert auf als die linke. Insgesamt ist für beide Füße eine relativ normale vertikale Druckverteilungskurve mit zwei Spitzen zu erkennen, wobei jedoch beim linken Fuß eine etwas deutlichere Verschiebung der Druckverteilung von der Ferse auf den Vorfuß zu beobachten ist als rechts. Dies deutet darauf hin, dass das Körpergewicht links leicht nach vorne verlagert ist.

**Patient 1: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ausgeschaltet**

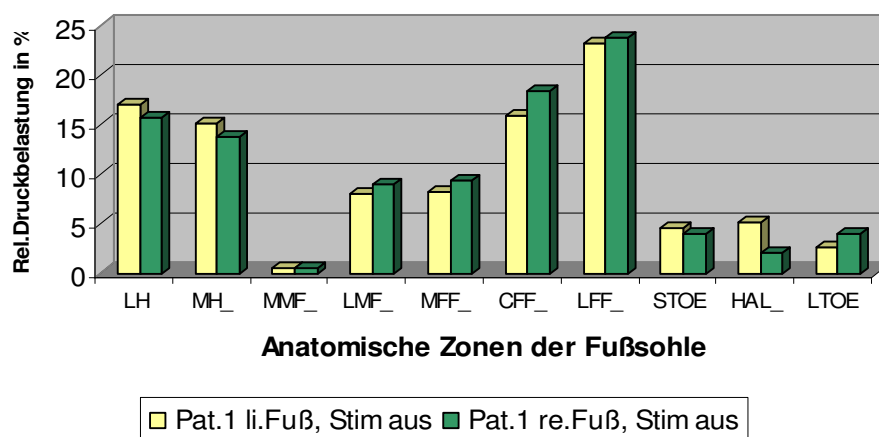


Abbildung 3.1.1.b: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation ausgeschaltet

Bei ausgeschalteter Stimulation sind die Druckwerte bezüglich des rechten und des linken Fußes umgekehrt zu den bei eingeschalteter Stimulation gemessenen: Hier weist der linke Fuß im Fersenbereich höhere und im Mittel- und Vorfußbereich deutlich geringere Druckbelastungen auf als der rechte Fuß. In der Zehenregion variieren die Druckwerte: Großer Zeh und zweite Zehe weisen links höhere Werte auf als rechts, die lateralen Zehen umgekehrt. Insgesamt spricht diese Druckverteilungskurve dafür, dass das Körpergewicht eher nach rechts vorne verlagert ist.

**Patient 1: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß -  
Stimulation ein- gegen ausgeschaltet**

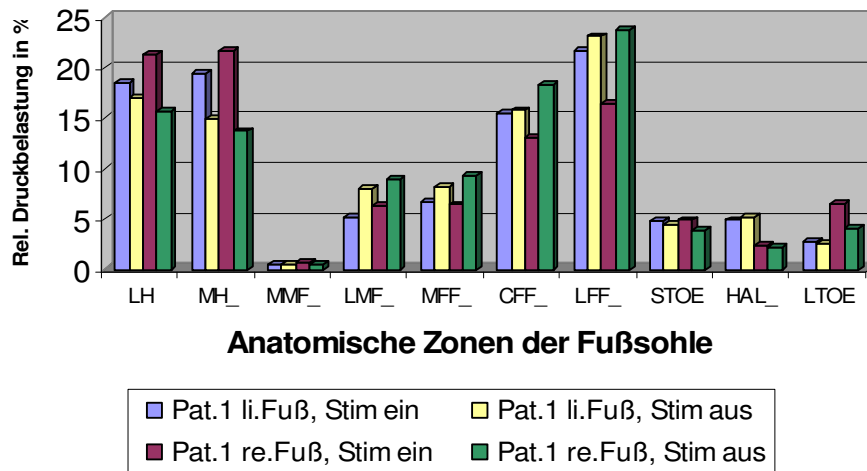


Abbildung 3.1.1.c: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation ein- gegen ausgeschaltet

Betrachtet man jeweils den linken und den rechten Fuß mit ein- und ausgeschalteter Stimulation, so stellt man fest, dass jeweils bei beiden Füßen die Druckbelastung im Fersenbereich geringer und im Vorfußbereich höher wird, sobald die Stimulation ausgeschaltet wird. Im Mittelfußbereich nimmt der Druck bei beiden Füßen medial ab und lateral zu. Im Zehenbereich nimmt der Druck bei ausgeschalteter Stimulation bis auf den linken großen Zeh insgesamt ab.

Ein Vergleich der Werte in Diagramm 3.1.c zeigt also, dass das Gewicht beider Füße nach Ausschalten des Stimulators noch mehr nach vorn verlagert wird.

Zusätzlich ist bei dem Vergleich der Diagramme 3.1.a und 3.1.b zu erkennen, dass sich das Körpergewicht von links vorne nach rechts vorne verlagert, sobald die Stimulation ausgeschaltet wird. Dies stimmt mit der klinischen Untersuchung überein, da vor Implantation der Elektroden die rechte Seite mehr betroffen war als die linke.



### 3.1.2. Patient 2

#### 3.1.2.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Die Erkrankung des Patienten besteht seit 1994. Seit 2001 treten immer häufiger Fluktuationen auf, die sich vor allem durch erhebliche Off-Phasen mit starken Hyperkinesien äußern, die medikamentös nicht mehr zu beherrschen sind. Zudem bestehen optische Täuschungen, Angst- und Unruhezustände. Motorisch ist die Erkrankung von Beginn an sehr linkslastig und von Hyperkinesien und Freezing gekennzeichnet.

Nach der Operation wird die Medikation reduziert, und die Off-Phasen mit den starken Hyperkinesien treten täglich nur noch ein bis zwei Stunden auf.

36 Minuten nach Ausstellen des Stimulators entspricht der Zustand des Patienten nach eigenen Angaben dem vor der Operation. Während der Ganganalyse bei ausgeschaltetem Stimulator muss dem Patienten jeweils nach drei Metern immer wieder eine Starthilfe in Form eines zu überwindenden Hindernisses gegeben werden, damit er weiterlaufen kann.

#### 3.1.2.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung

**Patient 2: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß -  
Stimulation eingeschaltet**

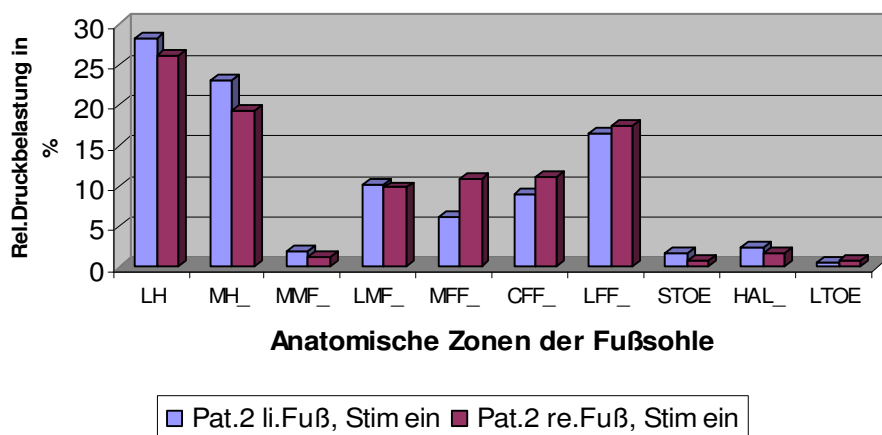


Abbildung 3.1.2.a: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet

Bei eingeschalteter Stimulation ist der Druck der medialen und lateralen Ferse und des medialen und lateralen Mittelfußes des rechten Fußes geringer als der des linken. Im Vorfußbereich ist der Druck des rechten Fußes, vor allem am medialen Vorfuß, deutlich höher als links. Großer Zeh und zweite Zehe haben rechts geringere Druckwerte, die lateralen Zehen haben einen größeren Druckwert als links. Insgesamt sind für beide Füße normale Druckverteilungskurven mit zwei Spitzen zu erkennen, wobei jedoch die Druckwerte des rechten Fußes in Richtung Vorfuß verschoben sind, was auf eine Körperhaltung nach rechts vorne gebeugt hindeutet.

**Patient 2: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ausgeschaltet**

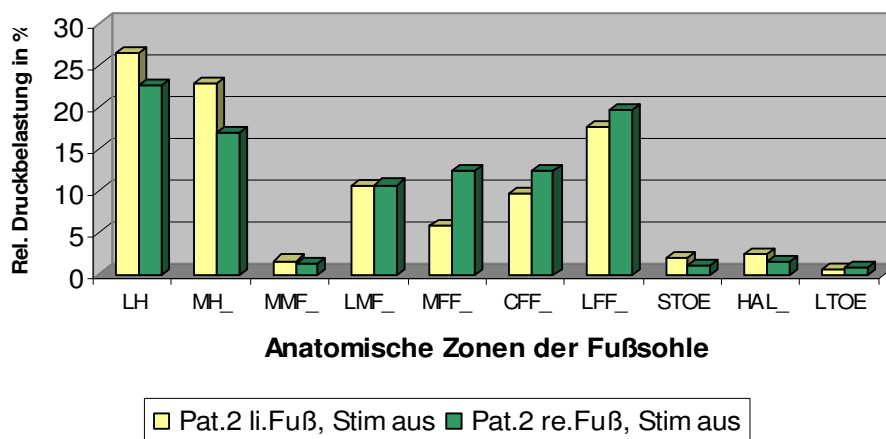


Abbildung 3.1.2.b: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ausgeschaltet.

Bei ausgeschalteter Stimulation sind die Druckwerte der rechten medialen und lateralen Ferse deutlich geringer als die der linken. Der Druck des rechten medialen Mittelfußes ist minimal niedriger, der des rechten lateralen Mittelfußes minimal höher als der des linken Fußes. Im Vorfußbereich sind die Druckwerte rechts vor allem im medialen Bereich deutlich höher. Im Zehenbereich entsprechen die Werte in etwa denen mit eingeschalteter Stimulation. Insgesamt deutet die Druckverteilungskurve ebenso wie bei eingeschalteter Stimulation darauf hin, dass der Körperschwerpunkt nach rechts vorne verlagert ist.

**Patient 2: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß -  
Stimulation ein- gegen ausgeschaltet**

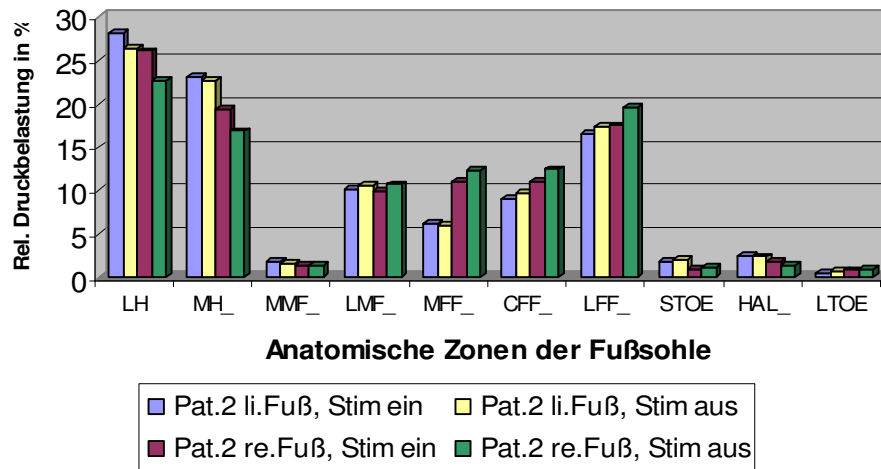


Abbildung 3.1.2.c: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ein- gegen ausgeschaltet

Betrachtet man linken und rechten Fuß getrennt voneinander, stellt man fest, dass die Druckbelastung der linken Ferse sowie des medialen Mittel- und Vorfußes jeweils leicht abnimmt, sobald der Stimulator ausgeschaltet wird, während der Druck an lateralem Mittel- und restlichem Vorfuß leicht zunimmt. In der Zehenregion steigt der Druck nach Ausschalten der Stimulation ebenfalls jeweils leicht an. Am rechten Fuß ist die Tendenz der Ergebnisse die gleiche, jedoch sind die Ergebnisse deutlicher als am linken Fuß. Außerdem nimmt der Druck im Gegensatz zum linken Fuß am rechten medialen Mittel- und Vorfuß leicht zu. Beide Ergebnisse in Grafik 3.2.c, rechter und linker Fuß, sprechen dafür, dass der Körperschwerpunkt weiter nach vorne verlagert wird. Nach den in den drei Grafiken dargestellten Ergebnissen könnte man annehmen, dass die rechte Seite stärker betroffen wäre. Dies stimmt allerdings nicht mit den klinischen Ergebnissen überein. Klinisch zeigt die linke Seite des Patienten deutlich stärkere Symptome.

### 3.1.3. Patient 3

#### 3.1.3.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Die Erkrankung des Patienten besteht seit 1987. Neben einem extremen Rigor, der vor allem nachts und in den Morgenstunden auftritt, leidet der Patient außerdem an extremen Schlafstörungen, Halluzinationen und Depressionen. Motorisch äußert sich die Symptomatik in einem linkslastigen Tremor, der vor allem den Kopf und das linke Bein betrifft, in starken Hyperkinesien und in extremem Freezing. Depressionen, Halluzinationen, Steifigkeit und Tremor haben sich laut Aussage des Patienten nach dem Eingriff deutlich gebessert, die Hyperkinesien sind vollständig verschwunden, während die Problematik des Freezings überwiegend fort dauert.

26 Minuten nach Ausstellen des Stimulators bemerkt der Patient ein Schweregefühl in den Beinen. Sofort wird der Gang deutlich unsicherer und langsamer.

#### 3.1.3.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung

**Patient 3: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet**

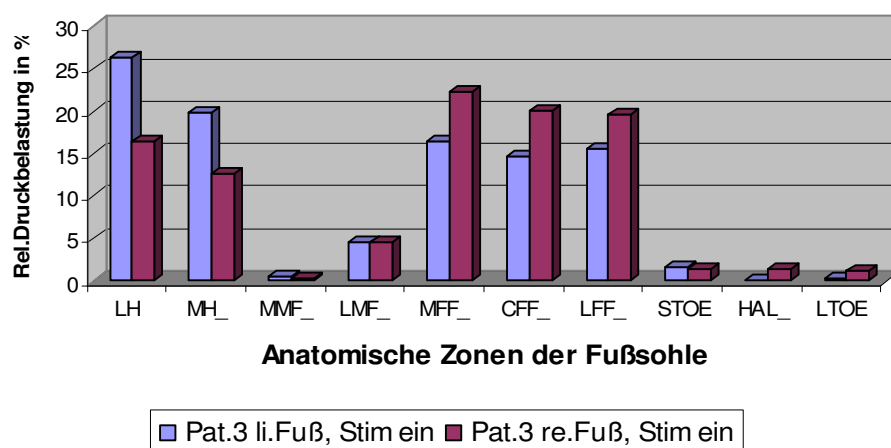


Abbildung 3.1.3.a: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet

Bei eingeschalteter Stimulation ist die Belastung der linken lateralen und medialen Ferse deutlich höher als die der rechten. Der Druck im Mittelfußbereich ist links und rechts relativ gleich. Im Vorfußbereich ist die Druckbelastung in allen drei Bereichen rechts deutlich höher als links. Der Druck an der zweiten Zehe ist rechts minimal kleiner, der des großen Zehs und der lateralen Zehen deutlich größer als der Druck am linken Fuß. Insgesamt weisen beide Füße normale Druckverteilungskurven mit zwei Spitzen auf, wobei die Kurve des rechten Fußes deutlich weiter in Richtung Vorfuß verschoben ist als die linke. Dies spricht dafür, dass das Körpergewicht nach vorne rechts verlagert ist.

### Patient 3: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ausgeschaltet

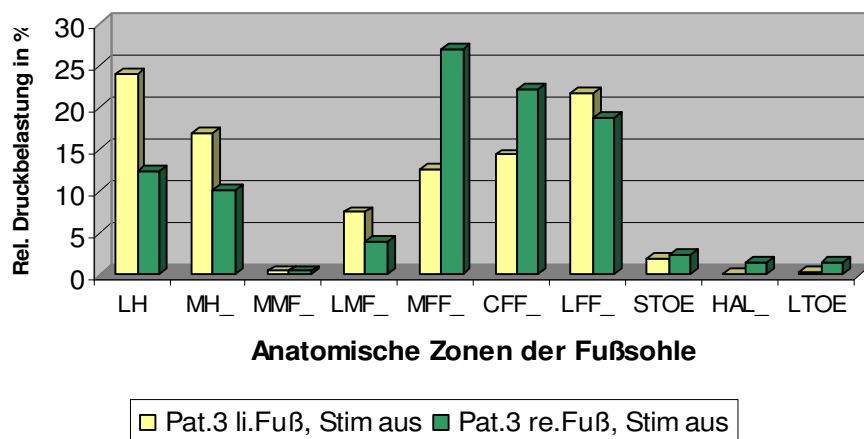


Abbildung 3.1.3.b: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ausgeschaltet

Bei ausgeschalteter Stimulation ist die Druckbelastung der linken Ferse, wie bei eingeschalteter Stimulation, deutlich höher als die der rechten. Die Belastung des linken und rechten medialen Mittelfußes ist in etwa gleich, die des lateralen Mittelfußes ist links deutlich höher als rechts. Gleiches gilt für den lateralen Vorfuß. Medialer und zentraler Vorfuß sind links deutlich weniger stark belastet als rechts. In der Zehenregion ist insgesamt die Belastung links geringer als rechts. Insgesamt zeigt der linke Fuß eine relativ normale Druckbelastung, während der rechte Fuß eine relativ stark in Richtung medialer Vorfuß verschobene Druckbelastung aufweist.

**Patient 3: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß -  
Stimulation ein- gegen ausgeschaltet**

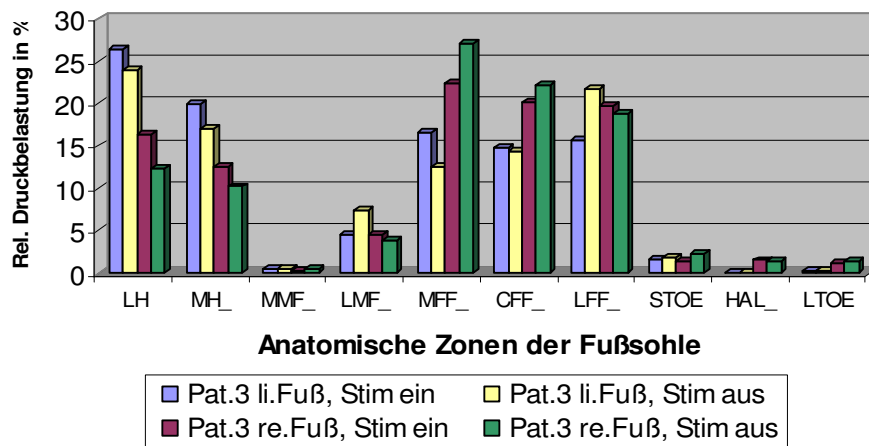


Abbildung 3.1.3.c: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ein- gegen ausgeschaltet

Sowohl linke als auch rechte Ferse zeigen deutlich geringere Druckwerte, sobald die Stimulation ausgeschaltet wird. Der mediale Mittelfuß bleibt in allen Werten in etwa gleich. Linker lateraler Mittel- und Vorfuß haben bei Ausschalten des Stimulators deutlich höhere Werte als bei eingeschalteter Stimulation, rechts treten nach Ausschalten geringere Werte auf. Linker medialer und zentraler Vorfuß zeigen nach Ausschalten geringere, rechter medialer und zentraler Vorfuß größere Werte. In der Zehenregion bleiben linker großer Zeh und laterale Zehen relativ gleich, die zweite linke Zehe zeigt ohne Stimulation etwas höhere Werte. Rechts steigen zweite und laterale Zehen im Druckwert etwas an, der rechte große Zeh nimmt etwas ab. Insgesamt ist zwar bei ausgeschalteter Stimulation eine Verschiebung der Belastung in Richtung Vorfuß bei beiden Füßen zu beobachten, sie äußert sich rechts und links aber unterschiedlich. Links werden eher der laterale Mittel- und Vorfuß belastet, rechts eher der mediale Mittel- und Vorfuß. Dies entspricht nicht den klinischen Ergebnissen, bei denen der Patient links eine deutlichere Symptomatik aufweist als rechts.

### 3.1.4. Patient 4

#### 3.1.4.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Die Erkrankung des Patienten besteht seit 1977, wird aber erst 1989 diagnostiziert. Sie äußert sich durch Rigor, Schlafstörungen, Sprachprobleme, Depressionen und Halluzinationen. Außerdem besteht eine verstärkte Inkontinenz. Motorisch sind vor allem Hyperkinesien auffällig, von denen vor allem die linke Seite betroffen ist. Zudem leidet der Patient unter Freezing.

Depressionen, Schlafstörungen und Rigor bestehen seit der Operation nicht mehr. Das Schreiben fällt dem Patienten danach schwerer als vorher. Hyperkinesien und Freezing bessern sich post operationem so gravierend, dass der Patient selber den Eindruck hat, er habe wieder ein gesundes Gangbild.

19 Minuten nach Ausschalten des Stimulators gibt der Patient an, ein taubes Gefühl in den Knien zu spüren. Während ihm bei der ersten Ganganalyse ohne Stimulation das Laufen sehr schwer fällt, kann er den zweiten Durchgang ohne Stimulation problemlos bewältigen. Er gibt an, das Gefühl zu haben, eine Blockade habe sich gelöst.

### 3.1.4.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung

#### **Patient 4: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet**

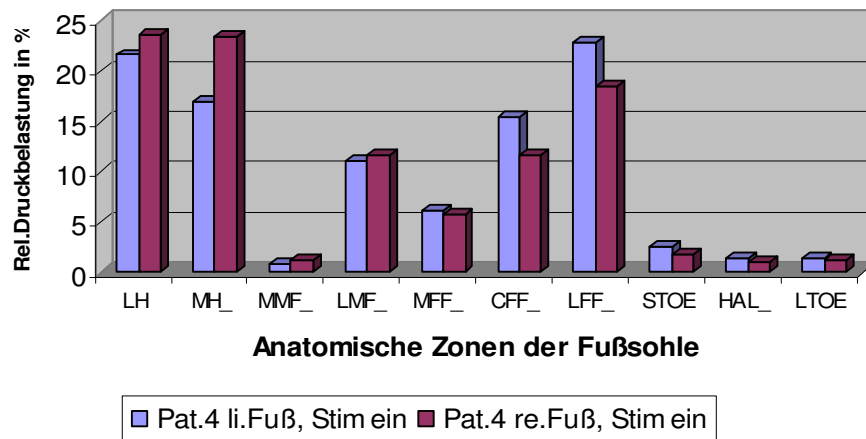


Abbildung 3.1.4.a: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet

Bei eingeschalteter Stimulation ist die Druckbelastung, vor allem der lateralen, aber auch der medialen linken Ferse deutlich geringer als die der rechten Ferse. Der linke Mittelfuß ist nur geringfügig weniger belastet als der rechte. Linker lateraler und zentraler Vorfuß weisen deutlich stärkere, der mediale Vorfuß nur leicht stärkere Druckbelastungen auf. Die gesamte Zehenregion des linken Fußes ist etwas stärker belastet als die des rechten. Insgesamt ist die Druckverteilung vor allem des linken Fußes nach vorne verschoben, was für eine Körperneigung nach vorne links spricht.



**Patient 4: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß -  
Stimulation ausgeschaltet**

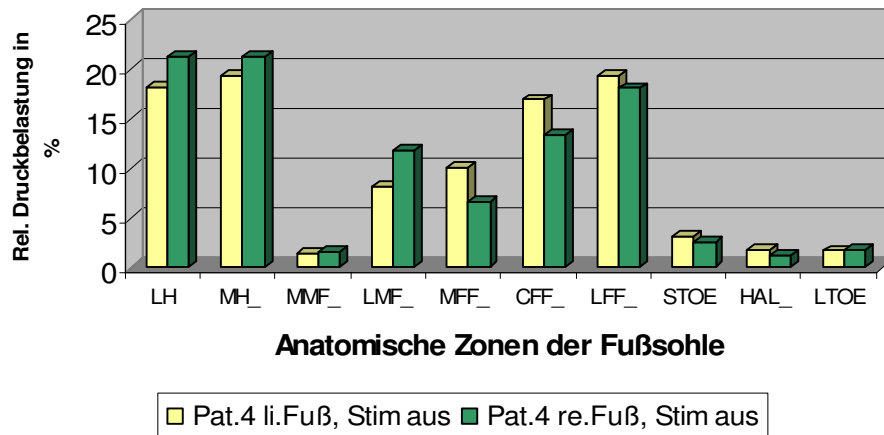


Abbildung 3.1.4.b: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ausgeschaltet

Die Tendenz der Werte rechts und links bei ausgeschalteter Stimulation stimmt insgesamt mit der bei eingeschalteter Stimulation überein, die Differenz ist in der Regel jedoch größer und damit deutlicher. Ausgenommen sind mediale Ferse, lateraler Vorfuß und laterale Zehen. Der Druck am linken lateralen Vorfuß ist nur geringfügig größer als der am rechten Fuß. Die rechten lateralen Zehen sind etwas stärker belastet als die des linken Fußes. Insgesamt sind linke Ferse und linker Mittelfuß auch bei ausgeschalteter Stimulation weniger und der Vorfuß mehr belastet als beim rechten Fuß. Auch bei ausgeschalteter Stimulation sprechen die Druckverteilungskurven also dafür, dass das Körpergewicht nach vorne links verlagert ist.

**Patient 4: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß -  
Stimulation ein- gegen ausgeschaltet**

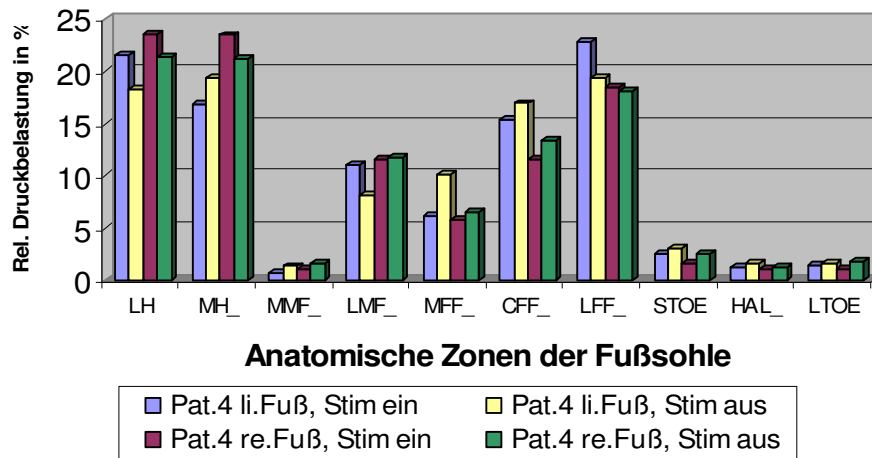


Abbildung 3.1.4.c: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ein- gegen ausgeschaltet

Beim Vergleich des linken Fußes mit eingeschalteter und ausgeschalteter Stimulation ist festzustellen, dass die Druckbelastung der lateralen Ferse geringer ist, wenn die Stimulation ausgeschaltet wird. Demgegenüber nimmt die Belastung der medialen Ferse ohne Stimulation zu. Während die Druckbelastung des medialen Mittelfußes geringfügig und die des medialen und zentralen Vorfußes deutlich zunimmt, nimmt der Druck des lateralen Mittel- und des lateralen Vorfußes ohne Stimulation deutlich ab. Die Belastung aller linken Zehen nimmt geringfügig zu. Beim rechten Fuß nimmt die Belastung der Ferse bei Ausschalten der Stimulation ab, die Druckbelastung des Mittelfußes, des medialen und zentralen Vorfußes und aller Zehen nimmt zu. Insgesamt ist bei beiden Füßen die Druckverteilung bei ausgeschalteter Stimulation in Richtung Vorfuß verschoben, wobei diese Verschiebung am linken Fuß ausgeprägter ist als am rechten. Vor allem links sind die lateralen Bereiche des Fußes weniger belastet, was bedeutet, dass der Patient vor allem links über den medialen Anteil des Fußes abrollt. Nach den klinischen Ergebnissen weist die linke Seite eine stärkere Symptomatik auf als die rechte. Dies stimmt mit der Druckverteilungskurve überein, da die Druckbelastung sowohl bei eingeschalteter als auch bei ausgeschalteter Stimulation stärker nach vorne links verschoben ist.

### 3.1.5. Patient 5

#### 3.1.5.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Die Erkrankung des Patienten äußert sich unter anderem durch einen starken Rigor. Schlaflosigkeit, Depressionen und Halluzinationen liegen nicht vor. Motorisch auffällig sind vor allem ein durch den starken Rigor verursachtes verändertes Gangbild, ein mittelstarker rechtsseitiger Tremor und Freezing.

Seit der Operation treten sämtliche Symptome nur noch in sehr abgeschwächter Form auf.

Zehn Minuten nach Ausschalten des Stimulators entwickelt sich ein Tremor der rechten Hand. Die Schritte werden kleiner und es treten Startschwierigkeiten auf.

#### 3.1.5.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung

**Patient 5: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet**

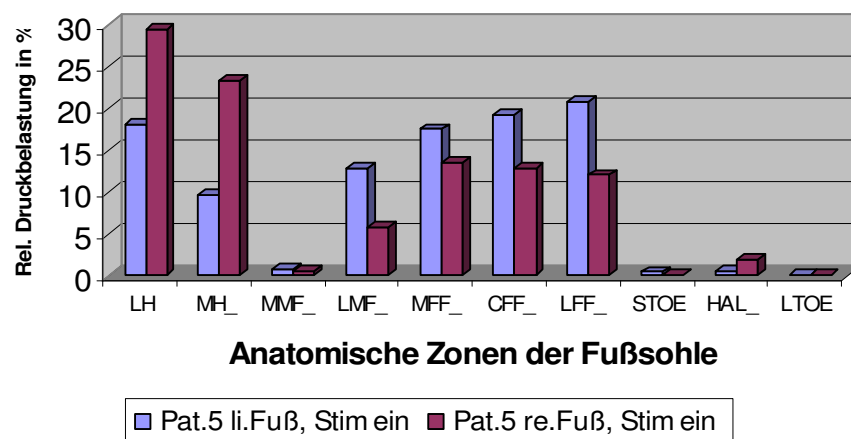


Abbildung 3.1.5.a: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet

Laterale und mediale Ferse des linken Fußes zeigen eine deutlich geringere Druckbelastung als die des rechten Fußes. Der Druck des medialen Mittelfußes ist links geringfügig höher, der des lateralen Mittelfußes und des gesamten Vorfußes

deutlich höher als beim rechten Fuß. Im Bereich der Zehen variieren die Werte: Zweite Zehe und laterale Zehen zeigen links minimal höhere Druckwerte, während die Druckwerte der großen Zehe rechts stärker erhöht sind. Insgesamt weisen beide Füße normale Druckverteilungskurven mit zwei Spitzen auf. Die Druckverteilung des linken Fußes ist jedoch im Vergleich zum rechten Fuß weit in Richtung Vorfuß verschoben. Dies deutet darauf hin, dass das Körpergewicht nach vorne links verlagert ist.

**Patient 5: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß -  
Stimulation ausgeschaltet**

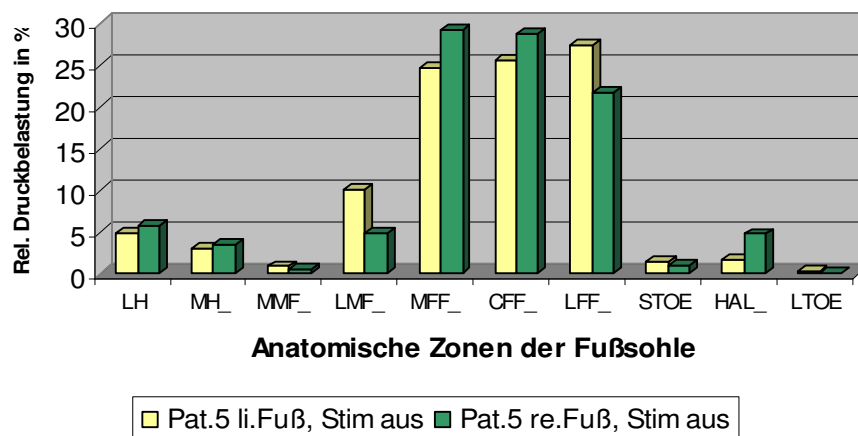


Abbildung 3.1.5.b: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ausgeschaltet

Bei ausgeschalteter Stimulation sind die rechte laterale und die mediale Ferse nur geringfügig stärker belastet als die linke Ferse. Der mediale Mittelfuß ist rechts leicht, der laterale Mittelfuß deutlich weniger belastet als der linke. Medialer und zentraler Vorfuß sind rechts, der laterale Vorfuß links deutlich mehr belastet. Die Werte in der Zehenregion variieren: Zweite Zehe und laterale Zehen weisen links minimal höhere Werte auf, der große Zeh zeigt rechts einen deutlich höheren Druck. Insgesamt weist der linke Fuß im Fersenbereich minimal geringere Druckwerte auf als der rechte Fuß. Im lateralen Mittel- und Vorfußbereich sind die Druckwerte deutlich erhöht, was beim linken Fuß auf eine Verlagerung des Körpergewichtes nach vorne lateral schließen lässt. Beim rechten Fuß sind die Druckwerte im medialen und zentralen Vorfußbereich im Verhältnis deutlich höher, was beim rechten Fuß auf eine Verlagerung des Körpergewichtes nach vorne medial schließen lässt.

**Patient 5: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß -  
Stimulation ein-gegen ausgeschaltet**

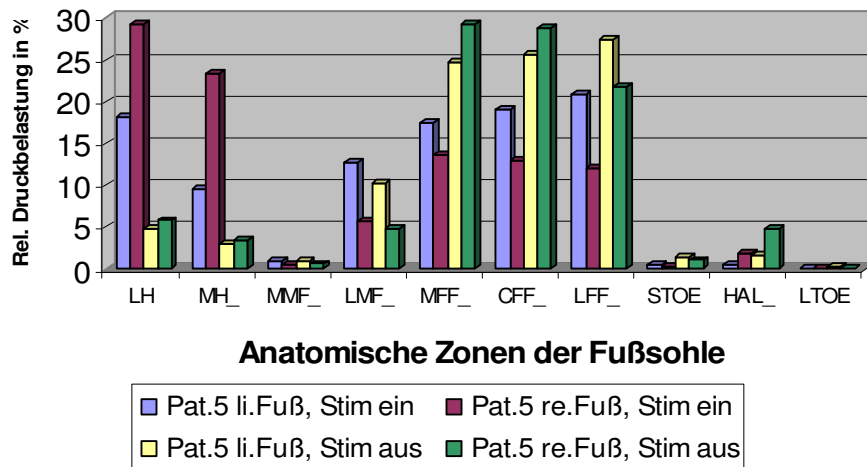


Abbildung 3.1.5.c: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation ein- gegen ausgeschaltet

Vergleicht man den linken und den rechten Fuß jeweils separat bei ein- und ausgeschalteter Stimulation, sind vor allem rechts sehr deutliche Unterschiede erkennbar: Die rechte Ferse ist sowohl medial als auch lateral nach Ausschalten der Stimulation fast fünfmal weniger belastet als bei eingeschalteter Stimulation, die des linken Fußes etwa zweieinhalbmals weniger. Die Druckbelastung des medialen Mittelfußes bleibt in etwa gleich, die des lateralen Mittelfußes wird bei Ausschalten der Stimulation auf beiden Seiten geringer. Der Druck am Vorfuß erhöht sich am rechten Fuß in allen drei Regionen um etwa die Hälfte, am linken Fuß nur etwa um ein Drittel, sobald die Stimulation ausgeschaltet wird. In der Zehenregion erhöhen sich bei ausgeschalteter Stimulation lediglich die Belastungen des linken und rechten großen Zehs und der linken und rechten zweiten Zehe merklich. Insgesamt zeigen beide Druckbelastungskurven, die des rechten und des linken Fußes, eine deutliche Verschiebung der Druckbelastung in Richtung Vorfuß, sobald die Stimulation ausgeschaltet wird. Die Druckverteilung des rechten Fußes weist hierbei noch wesentlich deutlichere Werte auf als die des linken, was für eine Körperhaltung nach vorne rechts gebeugt spricht. Diese Druckverteilung vor allem bei ausgeschalteter Stimulation stimmt mit den klinischen Ergebnissen überein, da die Symptomatik des Patienten, vor allem vor der Operation, rechts weitaus stärker war als links.

### 3.1.6. Patient 6

#### 3.1.6.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung:

Die Erkrankung des Patienten besteht seit 1997, wird aber erst 2001 diagnostiziert. Neben Schlafstörungen, Depressionen und Halluzinationen besteht außerdem ein starker Rigor. Motorisch liegen keine Hyperkinesien vor. Bedingt durch den vor allem linkslastigen Rigor zieht der Patient das linke Bein etwas nach. Zudem besteht ein linksseitiger Tremor.

Seit der Operation ist der Rigor deutlich schwächer geworden, behindert aber noch immer beim Laufen. Schlafstörungen, Depressionen und Halluzinationen liegen nicht mehr vor.

Bereits eine Minute nach Ausstellen der Stimulation beginnt ein Tremor der linken Hand. Nach vier Minuten entspricht der symptomatische Zustand dem vor der Operation.

#### 3.1.6.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung

**Patient 6: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß -  
Stimulation eingeschaltet**

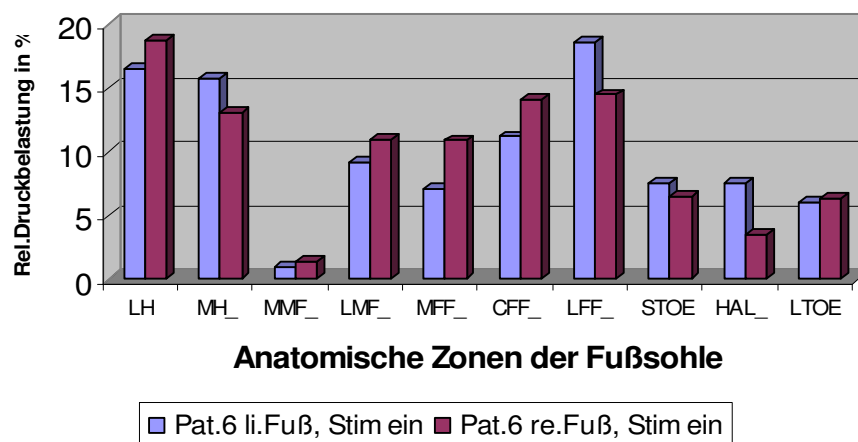


Abbildung 3.1.6.a: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation eingeschaltet

Bei eingeschalteter Stimulation weist die linke laterale Ferse weniger Druck auf als die rechte, die mediale Ferse ist rechts weniger belastet als links. Bei Mittelfuß, medialem und zentralem Vorfuß ist der Druck links geringer als rechts, die Druckverteilung des lateralen Vorfußes ist genau entgegengesetzt rechts geringer als links. Im Zehenbereich variieren die Werte: Die lateralen Zehen sind rechts, zweite Zehe und großer Zeh links etwas stärker belastet. Insgesamt weisen beide Füße normale Druckverteilungskurven mit zwei Spitzen auf. Bei eingeschalteter Stimulation ist der mediale Anteil der Ferse rechts weniger belastet, der Mittelfuß und der mediale und zentrale Vorfuß mehr. Die Druckverteilung des rechten Fußes ist also im Vergleich zum linken Fuß nach vorne medial verschoben. Dies würde für eine Körperhaltung nach vorne rechts sprechen.

**Patient 6: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß  
Stimulation ausgeschaltet**

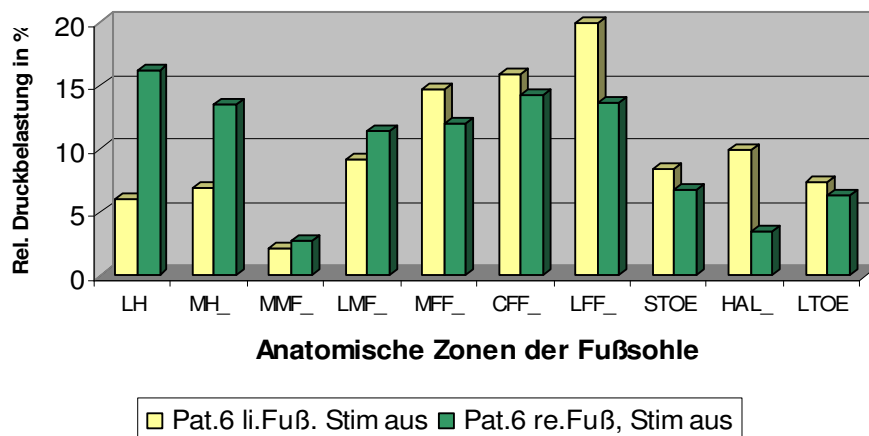


Abbildung 3.1.6.b: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation ausgeschaltet

Bei ausgeschalteter Stimulation ist die Druckbelastung sowohl der linken lateralen als auch der medialen Ferse deutlich geringer als die der rechten Ferse. Der linke Mittelfuß ist geringfügig weniger belastet als der rechte. Der Vorfuß weist vor allem im lateralen Bereich links eine deutlich höhere Belastung auf als rechts. Insbesondere der große, aber auch die restlichen Zehen sind ebenfalls links stärker belastet als rechts. Insgesamt ist bei ausgeschalteter Stimulation eine deutliche Verschiebung der Druckverteilung nach vorne links zu erkennen, was auf eine Körperneigung nach vorne links schließen lässt. Dies stimmt mit der allgemeinen Anamnese überein, da die Symptomatik links stärker ist als rechts.

**Patient 6: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß -  
Stimulation ein-gegen ausgeschaltet**

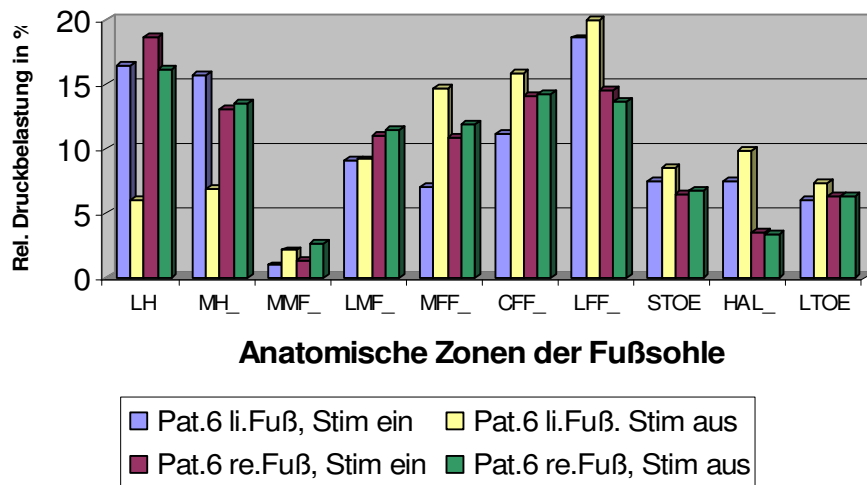


Abbildung 3.1.6.c: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation ein- gegen ausgeschaltet

Vergleicht man den linken und den rechten Fuß unabhängig voneinander bei eingeschalteter und ausgeschalteter Stimulation, fallen vor allem am linken Fuß deutliche Druckwertänderungen auf: Während sich der Druck der lateralen und der medialen Ferse links um etwa die Hälfte verringert, sobald die Stimulation ausgeschaltet wird, ist dies bei der rechten lateralen Ferse nur minimal der Fall. Der Druck der rechten medialen Ferse liegt ohne Stimulation sogar minimal über dem Wert mit Stimulation. Die Druckbelastung des Mittelfußes ist rechts und links in etwa gleich bzw. steigt minimal an, sobald die Stimulation ausgeschaltet wird. Im gesamten Vorfußbereich steigt der Druck am linken Fuß ohne Stimulation wieder deutlich an, während er am rechten Vorfuß nur minimal ansteigt, bzw. lateral sogar minimal abnimmt. Ähnliches gilt für die Zehenregion: Am linken Fuß steigen nach Ausschalten der Stimulation sämtliche Druckwerte an, während sie am rechten Fuß nur am großen Zeh minimal zunehmen und an den restlichen Zehen leicht abnehmen. Insgesamt kann man nach Ausschalten der Stimulation vor allem am linken Fuß eine deutliche Verschiebung der Druckverteilung in Richtung Vorfuß beobachten. Dies spricht für eine Körperhaltung nach vorne links geneigt und lässt auf eine verschlechterte Symptomatik links schließen, was mit den klinischen Ergebnissen übereinstimmt.



### 3.1.7. Patient 7

#### 3.1.7.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Die Erkrankung des Patienten besteht seit 1981 und äußert sich vor allem durch Hyperkinesien und Schmerzen im rechten und linken Arm. Depressionen, Schlafstörungen oder Halluzinationen liegen nicht vor. Motorisch auffällig sind Hyperkinesien und Freezing. Ein Tremor ist nicht vorhanden.

Seit der Operation leidet der Patient nicht mehr unter Hyperkinesien und Freezing, ist aber mit seinem Gangbild trotzdem nicht zufrieden.

48 Minuten nach Ausschalten des Stimulators gibt der Patient an, ein Schweregefühl in den Beinen zu haben. Das Gangbild ist deutlich unsicherer als das unter Stimulation.

#### 3.1.7.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung

**Patient 7: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß -  
Stimulation eingeschaltet**

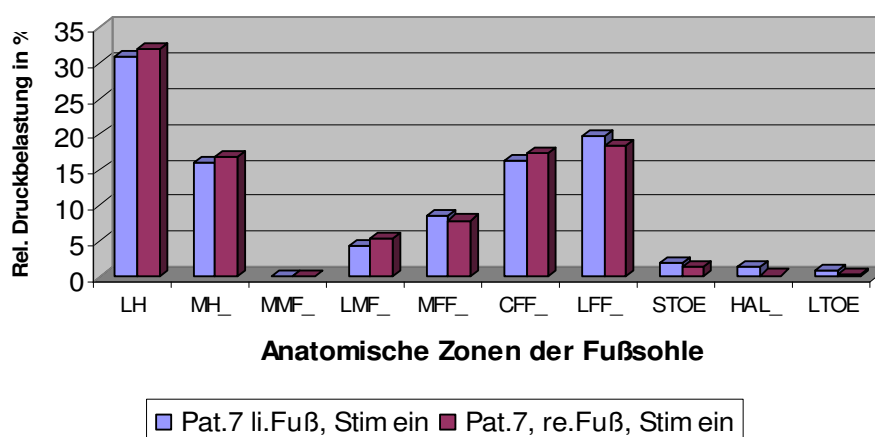


Abbildung 3.1.7.a: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation eingeschaltet

Bei eingeschalteter Stimulation sind die linke laterale und mediale Ferse und der laterale Mittelfuß minimal geringer belastet als beim rechten Fuß. Der Druck am

medialen Mittelfuß ist links und rechts gleich. Lateraler und medialer Vorfuß sind links etwas mehr belastet, der linke zentrale Vorfuß etwas weniger. Die gesamte Zehenregion ist links etwas stärker belastet als rechts. Insgesamt entstehen bei eingeschalteter Stimulation für beide Füße normale Druckverteilungskurven, die sich zudem rechts und links kaum in ihren Werten unterscheiden. Die Druckverteilungsmessung lässt also auf keine einseitig stärker ausgeprägte Symptomatik schließen, was mit den klinischen Ergebnissen übereinstimmt.

**Patient 7: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß  
Stimulation ausgeschaltet**

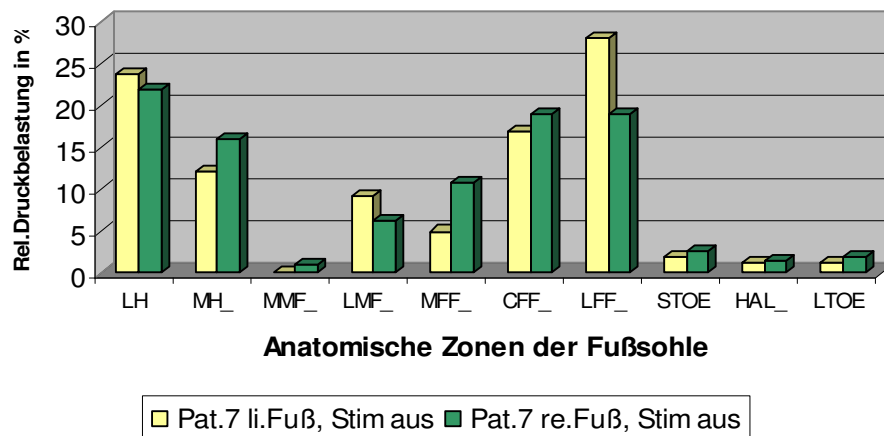


Abbildung 3.1.7.b: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation ausgeschaltet

Bei ausgeschalteter Stimulation ist die linke laterale Ferse etwas mehr belastet als die rechte, bei der medialen Ferse ist es umgekehrt. Am medialen Mittelfuß ist der Druck links etwas geringer, am lateralen Mittelfuß rechts. Am medialen Vorfuß ist der linke Fuß deutlich weniger belastet, am lateralen Vorfuß der rechte. In der gesamten Zehenregion weist der rechte Fuß minimal höhere Druckwerte auf. Insgesamt sind bei ausgeschalteter Stimulation zwar etwas größere Differenzen in den Werten zu erkennen, diese variieren jedoch so stark zwischen rechts und links, dass die Druckverteilungsmessung keine Rückschlüsse darauf zulässt, ob und in welchem Maße sich die klinische Symptomatik einseitig stärker manifestiert.

**Patient 7: Relative Druckverteilung links und rechts - Stimulation ein- gegen ausgeschaltet**

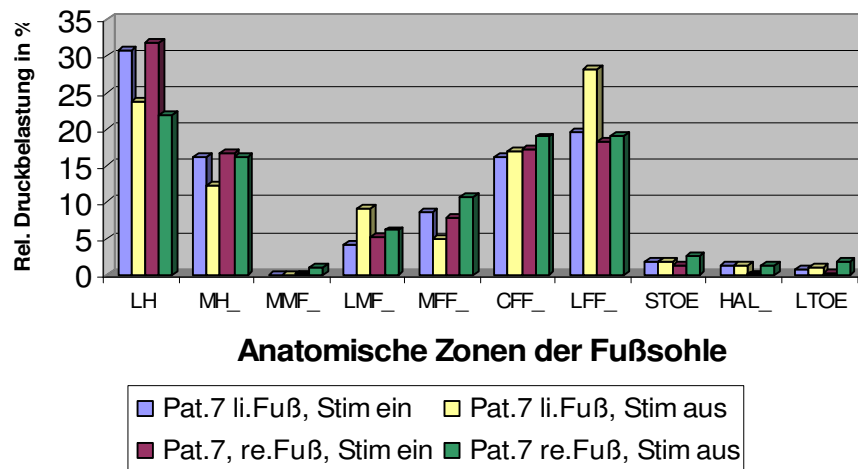


Abbildung 3.1.7.c: Relative Druckverteilung jeweils links und rechts – Stimulation ein- gegen ausgeschaltet

Vergleicht man jeweils beide Füße für sich bei eingeschalteter und ausgeschalteter Stimulation, kann man erkennen, dass vor allem die linke, aber auch die rechte Ferse nach Ausschalten der Stimulation weniger belastet werden. Am linken lateralen Mittel- und Vorfuß ist ein deutlicher Anstieg der Druckwerte erkennbar. Am medialen Vorfuß und am großen Zeh sind die Druckwerte des linken Fußes bei ausgeschalteter Stimulation etwas geringer als bei eingeschalteter, ansonsten liegen sämtliche Werte rechts und links ohne Stimulation leicht über denen mit Stimulation. Insgesamt ist eine Verschiebung der Druckverteilung in Richtung Mittel- und Vorfuß zu erkennen. Der deutliche Anstieg am linken lateralen Mittel- und Vorfuß zeigt, dass der Patient bei ausgeschalteter Stimulation links etwas mehr über den lateralen Fuß abrollt. Ansonsten sind jedoch keine großen Unterschiede zwischen rechts und links in den Druckverteilungskurven zu erkennen, was darauf hindeutet, dass die Erkrankung beide Seiten gleich in Mitleidenschaft zieht. Dies stimmt mit den klinischen Ergebnissen überein.

### 3.1.8. Patient 8

#### 3.1.8.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Die Erkrankung des Patienten äußert sich vor allem durch Rigor, Hyperkinesien und Freezing. Außerdem liegen Schlafstörungen vor. Die Freezing-Attacken treten sowohl beim Start als auch während des Laufens auf. Die Hyperkinesien sind auf beiden Seiten intensitätsgleich.

Seit der Operation hat der Patient weder Hyperkinesien noch Schlafstörungen, die Freezing-Attacken treten jedoch noch immer in abgeschwächter Form auf. Außerdem gibt der Patient an, Sprache und Inkontinenz hätten sich verschlechtert.

Auch nach 60 Minuten ohne Stimulation weist der Patient keinerlei Symptomatik auf.

#### 3.1.8.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung

**Patient 8: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet**

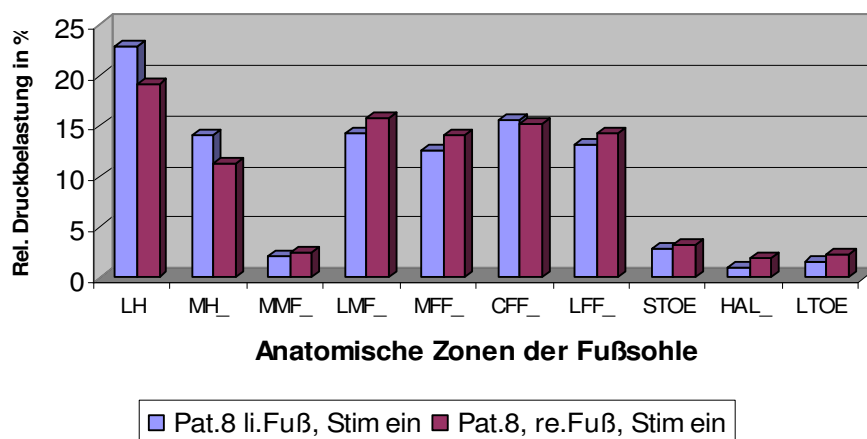


Abbildung 3.1.8.a: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation eingeschaltet

Bei eingeschalteter Stimulation sind die laterale und die mediale Ferse des rechten Fußes weniger stark belastet als die des linken. Der gesamte Mittelfuß, medialer und lateraler Vorfuß und der gesamte Zehenbereich weisen rechts geringfügig höhere Druckwerte auf als links. Insgesamt entstehen zwei normale Druckverteilungskurven mit zwei Spitzen. Die Druckverteilung des rechten Fußes ist minimal nach vorne verschoben. Die Differenz der Druckwerte ist aber so gering, dass keine klinischen Unterschiede zu erwarten sind. Dies stimmt mit den klinischen Ergebnissen überein, da die Intensität der Symptome auf beiden Seiten gleich ist.

**Patient 8: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ausgeschaltet**

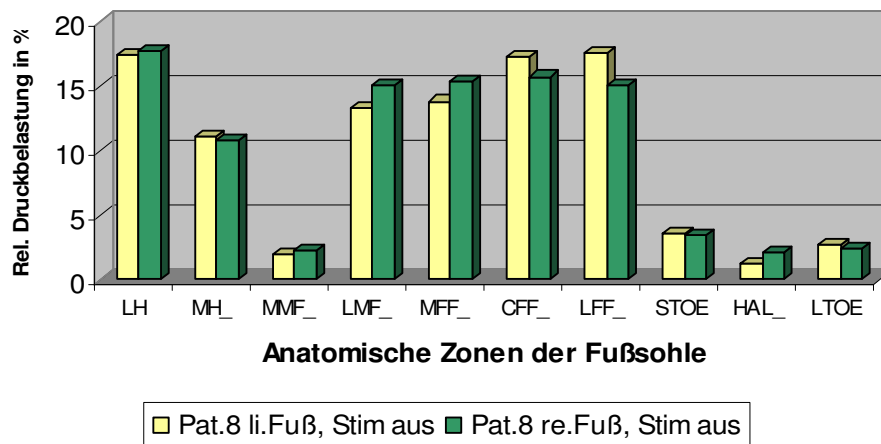


Abbildung 3.1.8.b: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation ausgeschaltet

Bei ausgeschalteter Stimulation sind die laterale Ferse rechts und die mediale Ferse links minimal stärker belastet. Der gesamte Mittelfuß und der mediale Vorfuß weisen links geringfügig kleinere, der zentrale und laterale Vorfuß größere Druckwerte auf. Die Druckwerte an den Zehen variieren: Zweite Zehe und laterale Zehen sind links minimal mehr belastet, der große Zeh ist rechts minimal mehr belastet. Insgesamt variieren die Werte rechts und links geringfügig, so dass man von keiner deutlichen Verschiebung der Druckverteilung sprechen kann.

### Patient 8: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ein- gegen ausgeschaltet

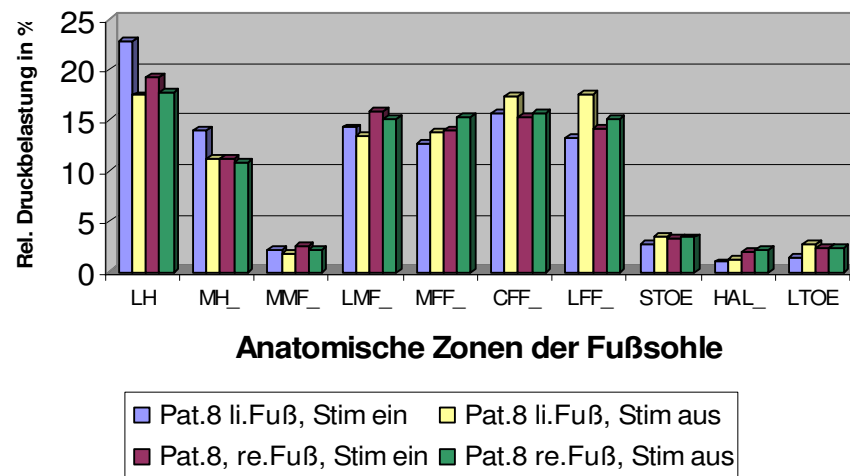


Abbildung 3.1.8.c: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation ein- gegen ausgeschaltet

Vergleicht man linken und rechten Fuß unabhängig voneinander bei eingeschalteter und ausgeschalteter Stimulation, lässt sich feststellen, dass vor allem links, aber auch rechts die Belastung der Ferse und des Mittelfußes geringfügig abnehmen, sobald der Stimulator ausgeschaltet wird. Die Druckbelastung des Vorfußes und der Zehen nimmt bei ausgeschalteter Stimulation etwas zu. Insgesamt verschiebt sich die Druckverteilung also vor allem links minimal in Richtung Vorfuß. Dies stimmt nicht mit den klinischen Ergebnissen überein, da der Patient auch 60 Minuten nach Ausschalten der Stimulation keinerlei Symptomatik aufweist.

### 3.1.9. Patient 9

#### 3.1.9.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Die Erkrankung des Patienten besteht seit 1994 und äußert sich vor allem durch Tremor, Hyperkinesien und Rigor. Außerdem bestehen Schlafstörungen, Sprach- und Schreiechwierigkeiten. Der Tremor betrifft vor allem die rechte Seite. Der Rigor beschränkt sich in erster Linie auf den Nackenbereich.

Seit der Operation liegen keine Schlafstörungen und keine Hyperkinesien mehr vor. Der Rigor besteht in abgeschwächter Form weiter. Der Patient gibt an, das Gefühl zu haben, die linke Seite sei stärker betroffen als die rechte.

Während der Ganganalyse ist das Körpergewicht deutlich nach rechts vorne gerichtet. 24 Minuten nach Ausschalten des Stimulators entsprechen die Symptome laut Patienten denen präoperativ.

### 3.1.9.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung

**Patient 9: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet**

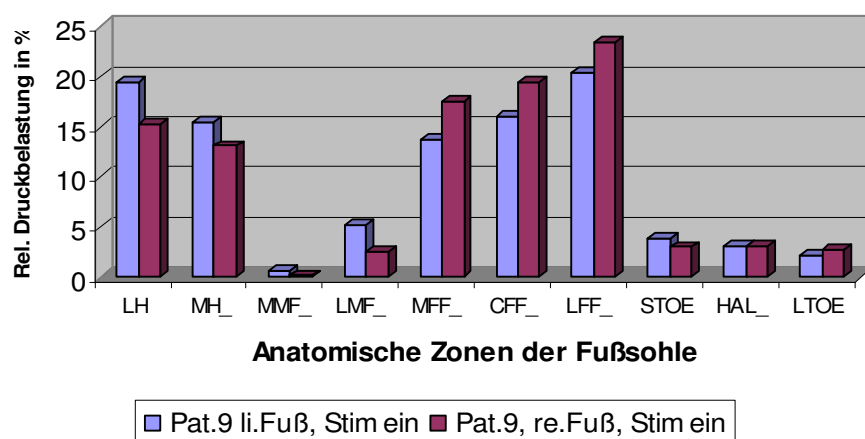


Abbildung 3.1.9.a: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation eingeschaltet

Bei eingeschalteter Stimulation sind laterale und mediale Ferse und der Mittelfuß rechts weniger belastet als links. Der gesamte Vorfuß weist rechts höhere Druckwerte auf. Die Druckwerte an den Zehen variieren: Zweite Zehe und großer Zeh sind rechts etwas geringer, die lateralen Zehen rechts etwas stärker belastet. Insgesamt entstehen zwei normale Druckverteilungskurven mit zwei Spitzen. Vor allem beim rechten Fuß ist die Druckverteilung in Richtung Vorfuß verschoben. Dies spricht für eine Verlagerung des Körpergewichtes nach rechts vorne und stimmt mit den klinischen Daten überein.

**Patient 9: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß -  
Stimulation ausgeschaltet**

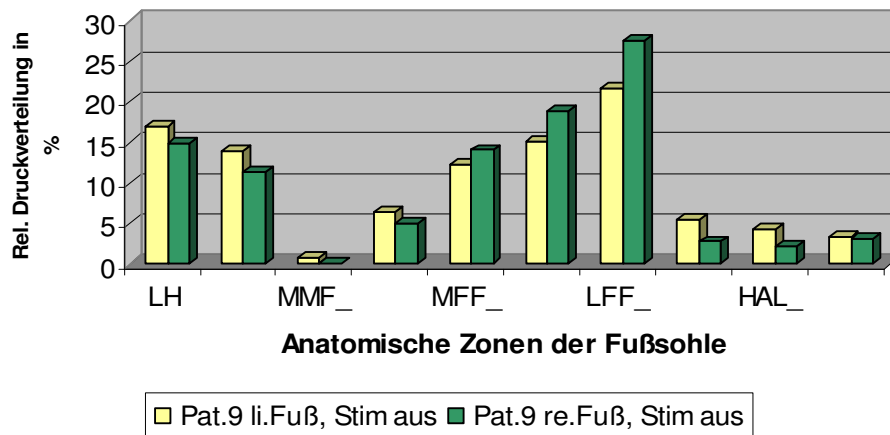


Abbildung 3.1.9.b: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation ausgeschaltet

Bei ausgeschalteter Stimulation stimmen die Druckwerte mit denen bei eingeschalteter Stimulation tendenziell überein. Insgesamt treten zwischen rechts und links allerdings nicht mehr so hohe Differenzen der Werte auf wie bei eingeschalteter Stimulation, vor allem im Bereich des lateralen Mittel- und des medialen Vorfußes. Auch bei ausgeschalteter Stimulation liegt also eine Verschiebung der Druckverteilung in Richtung Vorfuß vor, die vor allem die rechte Seite betrifft. Dies spricht genauso wie mit Stimulation dafür, dass das Körpergewicht nach rechts vorne verlagert ist und stimmt mit den klinischen Ergebnissen überein.



**Patient 9: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß -  
Stimulation ein- gegen ausgeschaltet**

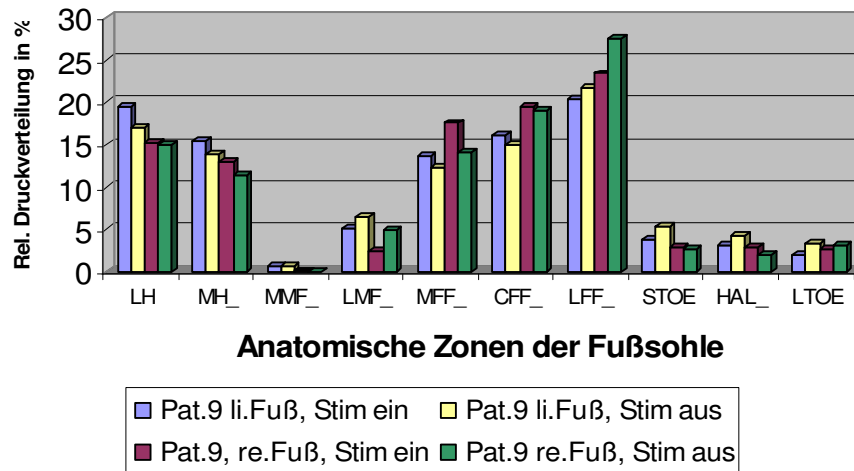


Abbildung 3.1.9.c: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation ein- gegen ausgeschaltet

Nach Ausschalten der Stimulation wird die Druckbelastung sowohl der linken, als auch der rechten Sohle geringer. Die Werte des medialen Mittelfußes bleiben in etwa gleich, die des lateralen Mittelfußes steigen an. Der Druck an medialem und zentralem Vorfuß nimmt ohne Stimulation etwas ab, der am lateralen Vorfuß nimmt vor allem rechts zu. Am linken Fuß steigen die Druckwerte ohne Stimulation im gesamten Zehenbereich an, am rechten Fuß nehmen sie an zweiter Zehe und großem Zeh geringfügig ab und an den lateralen Zehen zu. Insgesamt ist eine leichte Verschiebung der Druckverteilung in Richtung lateraler Vorfuß zu erkennen, sobald die Stimulation ausgeschaltet wird.

### 3.1.10. Patient 10

#### 3.1.10.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Die Erkrankung des Patienten besteht seit 1983 und äußert sich vor allem durch Tremor, Freezing, Hyperkinesien und generelle Gleichgewichtsstörungen. Außerdem leidet der Patient unter Schlafstörungen, Halluzinationen und Depressionen. Der Tremor betrifft vor allem die rechte Körperhälfte. Das Freezing tritt sowohl beim Start als auch während des Laufens auf.

Seit der Operation bestehen keine Beschwerden mehr. Tremor und Hyperkinesien sowie Schlafstörungen, Halluzinationen und Depressionen sind nicht mehr nachweisbar. Lediglich eine abgeschwächte Form des Freezings ist noch vorhanden.

Drei Minuten nach Ausstellen des Stimulators tritt ein starker rechtsbetonter Tremor auf, und zwar sowohl der Hände als auch der Beine. Insgesamt entspricht nach acht Minuten die motorische Symptomatik der vor der Operation.

### 3.1.10.2. Ergebnisse der Druckverteilungsmessung

**Patient 10: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet**

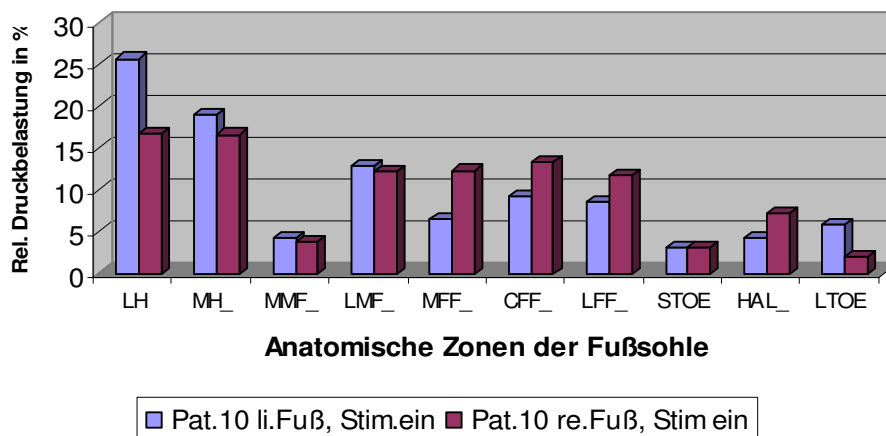


Abbildung 3.1.10.a: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation eingeschaltet

Bei eingeschalteter Stimulation ist vor allem die rechte laterale Ferse deutlich geringer belastet als die linke. Die mediale Ferse ist rechts geringfügig weniger belastet, ebenso wie medialer und lateraler Mittelfuß. Der gesamte Vorfuß weist rechts deutlich stärkere Druckwerte auf als links. Im Zehenbereich variieren die Werte: Die Druckwerte der zweiten Zehe sind links und rechts relativ gleich, die des großen Zehs sind rechts deutlich höher, und die der lateralen Zehen sind links deutlich höher. Insgesamt sind zwei normale Druckverteilungskurven mit zwei Spitzen zu erkennen, von denen die Druckverteilung des rechten Fußes

deutlich weiter in Richtung Vorfuß verschoben ist als die linke. Dies spricht dafür, dass das Körpergewicht nach vorne rechts verlagert ist.

**Patient 10: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß -  
Stimulation ausgeschaltet**

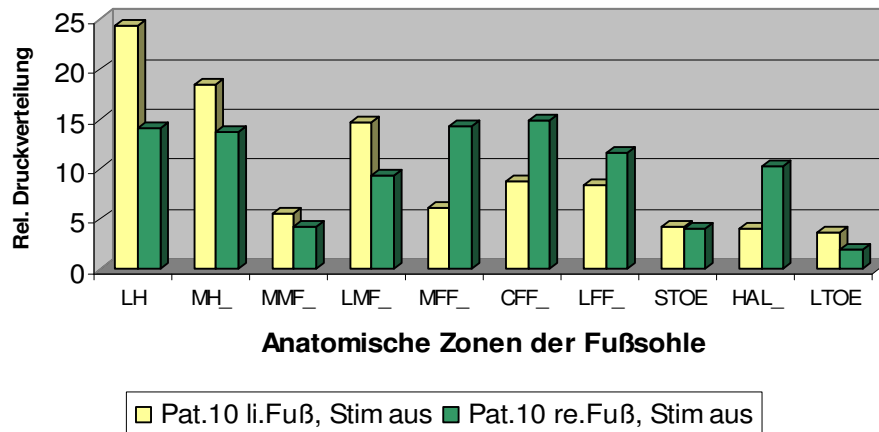


Abbildung 3.1.10.b: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation ausgeschaltet

Die Druckwerte bei ausgeschalteter Stimulation stimmen tendenziell mit denen bei eingeschalteter Stimulation überein. Lediglich am lateralen Mittelfuß und am großen Zeh sind die Differenzen zwischen links und rechts größer und damit deutlicher. Insgesamt sprechen also auch die Werte ohne Stimulation dafür, dass die rechte Seite stärker betroffen ist als die linke und dass das Gewicht nach vorne rechts verlagert ist. Dies stimmt mit dem klinischen Ergebnis überein, da die Symptomatik rechts deutlicher ist als links.

**Patient 10: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß -  
Stimulation ein- gegen ausgeschaltet**

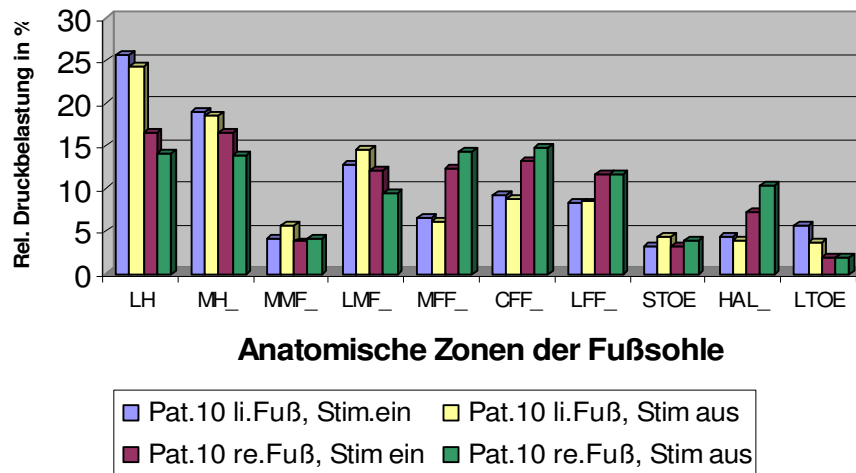


Abbildung 3.1.10.c: Relative Druckverteilung links und rechts – Stimulation ein- gegen ausgeschaltet

Nach Ausschalten der Stimulation nimmt der Druck sowohl der linken als auch der rechten Ferse leicht ab. Im Bereich des medialen Mittelfußes steigt der Druck auf beiden Seiten, am lateralen Mittelfuß steigt er nur links und fällt am rechten Fuß. Der mediale und zentrale Vorfuß werden ohne Stimulation links geringfügig weniger, rechts mehr belastet. Am lateralen Vorfuß bleiben die Werte auf beiden Seiten in etwa gleich. Im Bereich der Zehen variieren die Druckwerte: Links wird die zweite Zehe stärker belastet, bei großem Zeh und lateralen Zehen nimmt der Wert nach Ausschalten etwas ab. Rechts werden zweite Zehe und großer Zeh ohne Stimulation mehr belastet, an den lateralen Zehen bleiben die Werte in etwa gleich. Insgesamt verschiebt sich die Druckverteilung links von der Ferse vor allem auf den Mittelfuß und rechts noch etwas deutlicher von der Ferse auf den Vorfuß. Auch im Vergleich untereinander stimmt das Ergebnis also mit dem klinischen Ergebnis überein.

### 3.2. Mittelwertstatistiken aller Patienten

Da die Symptomatik bei den Patienten unterschiedliche Seiten verschieden stark betrifft, kann die Mittelwertanalyse der Druckbelastung nicht auf den linken oder den rechten Fuß bzw. auf die linke oder die rechte Seite bezogen werden, son-

dern muss sich an der jeweils stärker oder nicht so stark betroffenen Seite orientieren.

Die Darstellung der Auswertung erfolgt in zehn Diagrammen, die jeweils vier Säulen beinhalten. Jedes Diagramm bezieht sich auf eine der zehn Fußregionen und zeigt die relative Druckbelastung der betroffenen und der nicht betroffenen Seite bei ein- und bei ausgeschalteter Stimulation. Die Ordinate gibt die relative Druckbelastung in % an, die Abszisse zeigt jeweils an, ob das betroffene oder das weniger betroffene Bein dargestellt ist und ob die Stimulation ein- oder ausgeschaltet ist.

### 3.2.1. Laterale Ferse (LH)

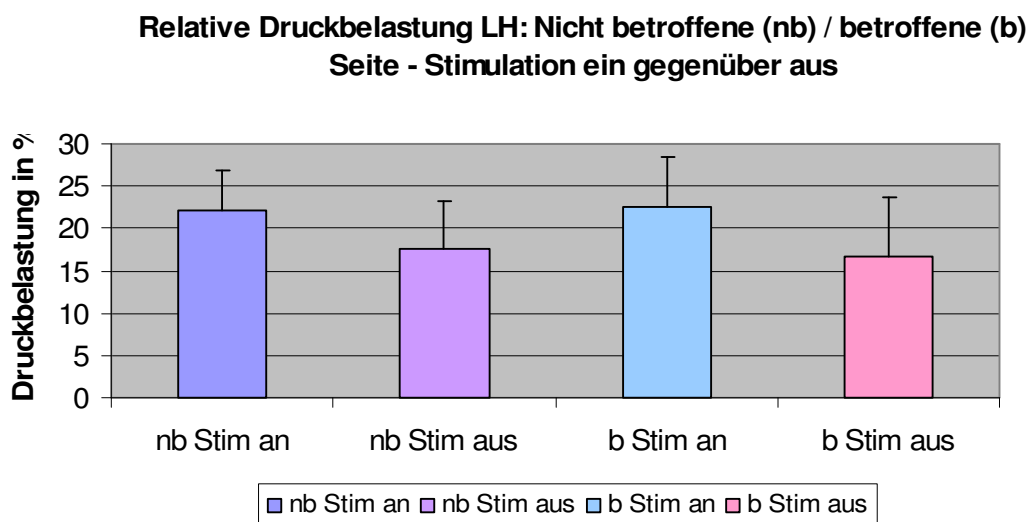


Abbildung 3.2.1. Relative Druckbelastung LH: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus

Bei eingeschalteter Stimulation wird die laterale Ferse der betroffenen Seite etwas stärker belastet als die der nicht betroffenen Seite. Bei ausgeschalteter Stimulation ist es umgekehrt: Die betroffene Seite wird etwas weniger belastet als die nicht betroffene. Insgesamt tritt auf beiden Seiten nach Ausschalten der Stimulation eine hochsignifikante ( $p < 0,01$ ) Reduktion der Druckbelastung auf, wobei die Differenz auf der betroffenen Seite größer ist als auf der nicht betroffenen Seite. Für das Gangbild bedeutet das, dass der Körperschwerpunkt ohne

Stimulation weiter nach vorne verlagert ist als mit Stimulation. Dieses Phänomen scheint auf der betroffenen Seite stärker als auf der nicht betroffenen Seite zu sein.

### 3.2.2. Mediale Ferse (MH)

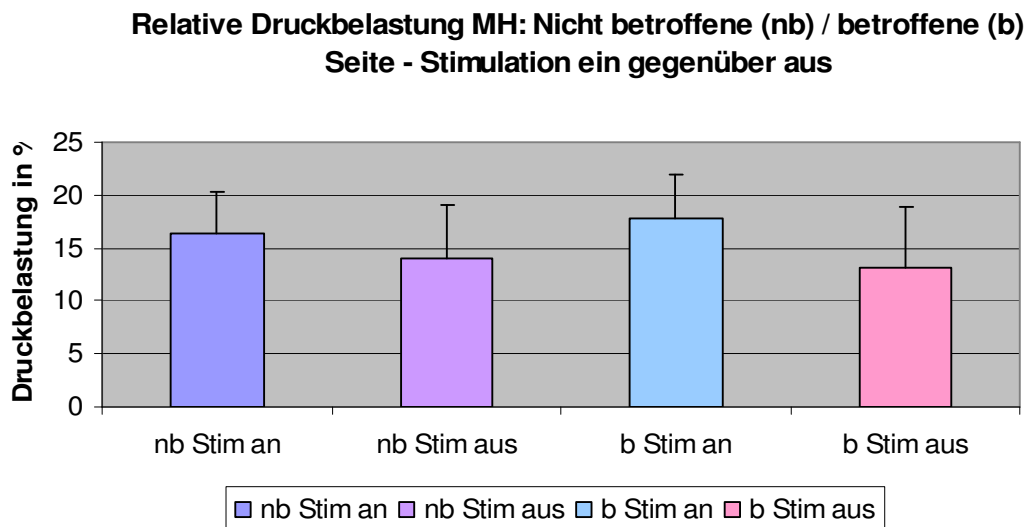


Abbildung 3.2.2. Relative Druckbelastung MH: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus

Ähnlich wie bei der lateralen Ferse wird auch bei der medialen Ferse bei eingeschalteter Stimulation die betroffene Seite etwas mehr belastet als die nicht betroffene und bei ausgeschalteter Stimulation die betroffene etwas weniger belastet als die nicht betroffene. Es tritt insgesamt eine statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Reduktion der Druckbelastung nach Ausschalten des Stimulators auf, die auf der betroffenen Seite noch deutlich stärker ausgeprägt ist als auf der nicht betroffenen Seite. Wie auch bei der lateralen Ferse spricht dieses für ein Gangbild, bei dem sich der Körperschwerpunkt nach Ausschalten der Stimulation nach vorne verlagert. Auch hier scheint dies bei der betroffenen Seite stärker der Fall zu sein als bei der nicht betroffenen Seite.

### 3.2.3. Medialer Mittelfuß (MMF)

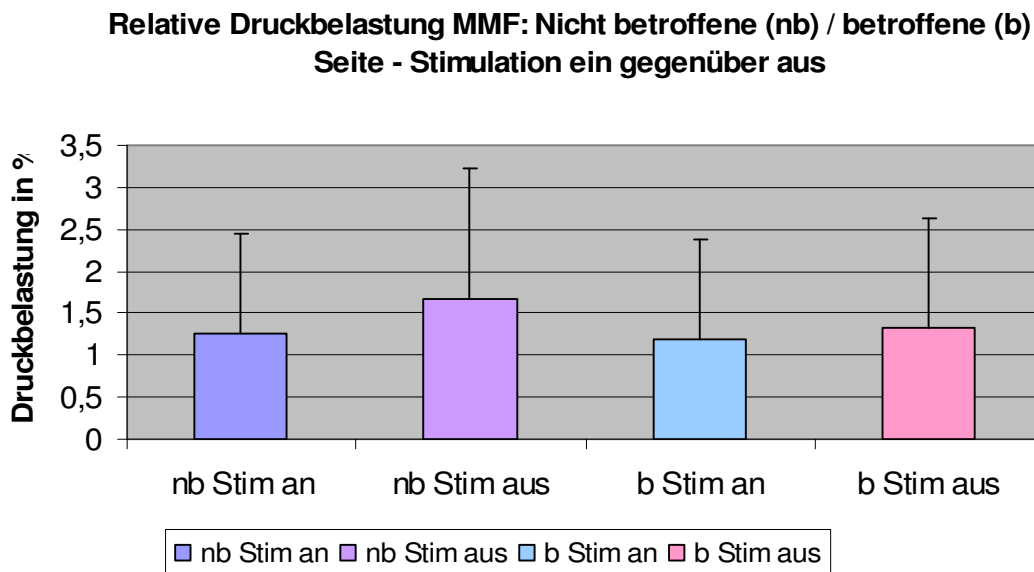


Abbildung 3.2.3. Relative Druckbelastung MMF: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus

Insgesamt wird die betroffene Seite etwas weniger belastet als die nicht betroffene Seite, vor allem bei ausgeschalteter Stimulation. Vergleicht man aber die Seiten für sich, wird erkennbar, dass auf beiden Seiten die Belastung nach Ausschalten der Stimulation zunimmt. Auf der nicht betroffenen Seite ist diese Tendenz etwas stärker als auf der betroffenen Seite. Die Druckzunahme bei ausgeschalteter Stimulation spricht insgesamt dafür, dass das Körpergewicht weiter nach vorne verlagert wird. Dass diese Tendenz auf der nicht betroffenen Seite stärker ausgeprägt zu sein scheint als auf der betroffenen, spricht in diesem Fall nicht dafür, dass die Ausprägung der Erkrankung auf der erkrankten Seite das Gangbild mehr beeinflusst als auf der weniger erkrankten Seite.

### 3.2.4. Lateraler Mittelfuß (LMF)

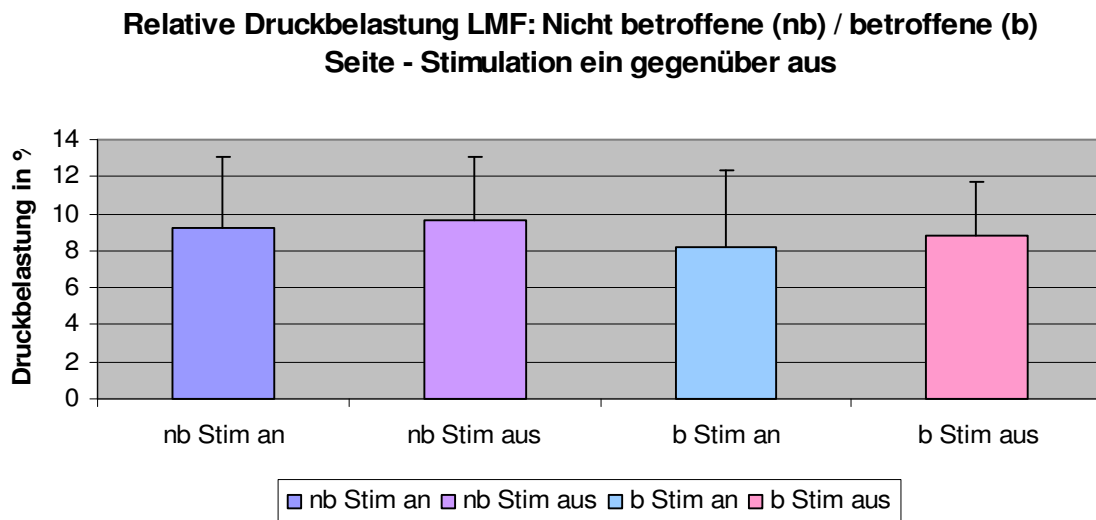


Abbildung 3.2.4. Relative Druckbelastung LMF: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus

Insgesamt wird die betroffene Seite deutlich weniger belastet als die nicht betroffene. Wie auch bei der Druckbelastung des medialen Mittelfußes nehmen die Druckwerte sowohl am betroffenen als auch am nicht betroffenen Fuß nach Ausschalten der Stimulation zu. Dieses könnte wieder dafür sprechen, dass der Körperschwerpunkt nach vorne verlagert ist. Dass der nicht betroffene Fuß deutlich stärker belastet wird als der betroffene, könnte auch hier, wie beim medialen Mittelfuß, darauf schließen lassen, dass sich der Gang auf der erkrankten Seite nicht stärker auf das Gangbild auswirkt als auf der weniger erkrankten Seite.



### 3.2.5. Medialer Vorfuß (MFF)

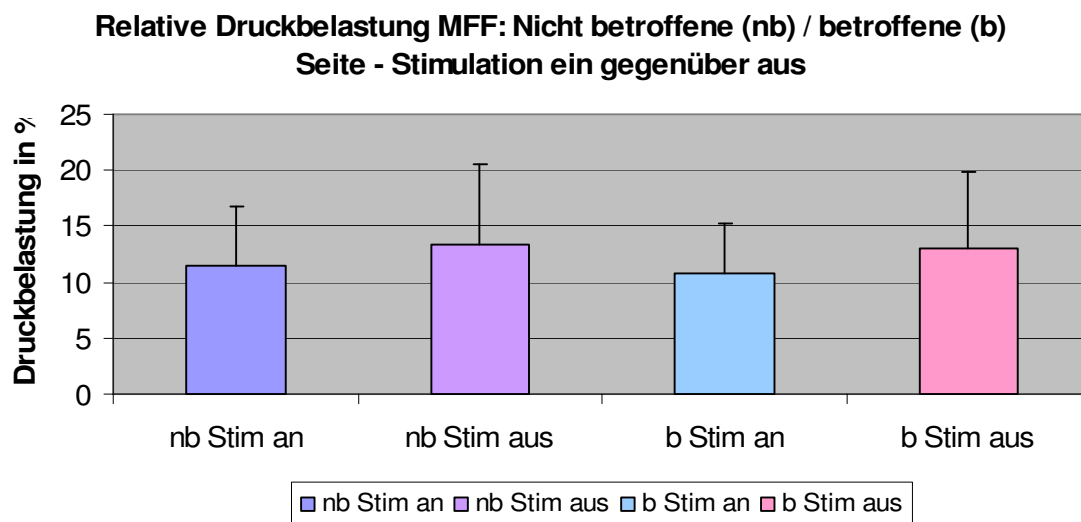


Abbildung 3.2.5. Relative Druckbelastung MFF: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus

Insgesamt ist der betroffene Fuß minimal weniger belastet als der nicht betroffene. Vergleicht man die beiden Seiten getrennt voneinander, ist festzustellen, dass die Druckbelastung auf beiden Seiten nach Ausschalten der Stimulation zunimmt. Dieses deutet darauf hin, dass das Körpergewicht nach Ausschalten der Stimulation nach vorne verlagert wird.

### 3.2.6. Zentraler Vorfuß (CFF)

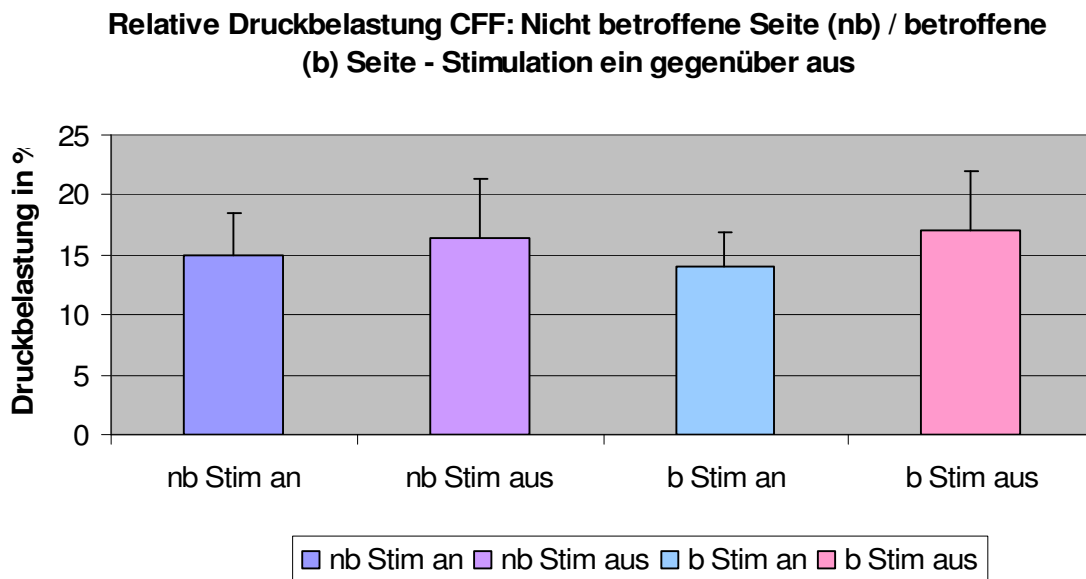


Abbildung 3.2.6. Relative Druckbelastung CFF: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus

Bei eingeschalteter Stimulation ist der nicht betroffene Fuß etwas stärker belastet als der betroffene. Nach Ausschalten der Stimulation ist es umgekehrt: Der betroffene Fuß ist stärker belastet als der nicht betroffene. Die Differenz zwischen eingeschalteter und ausgeschalteter Stimulation ist beim betroffenen Fuß größer, was dafür spricht, dass das Gewicht etwas stärker zur erkrankten Seite verlagert ist. Insgesamt nimmt der Druck mit statistisch signifikantem Trend ( $p < 0,10$ ) auf beiden Seiten zu, sobald die Stimulation ausgeschaltet wird. Dieses spricht dafür, dass sich das Körpergewicht nach vorne verlagert.

### 3.2.7. Lateraler Vorfuß (LFF)

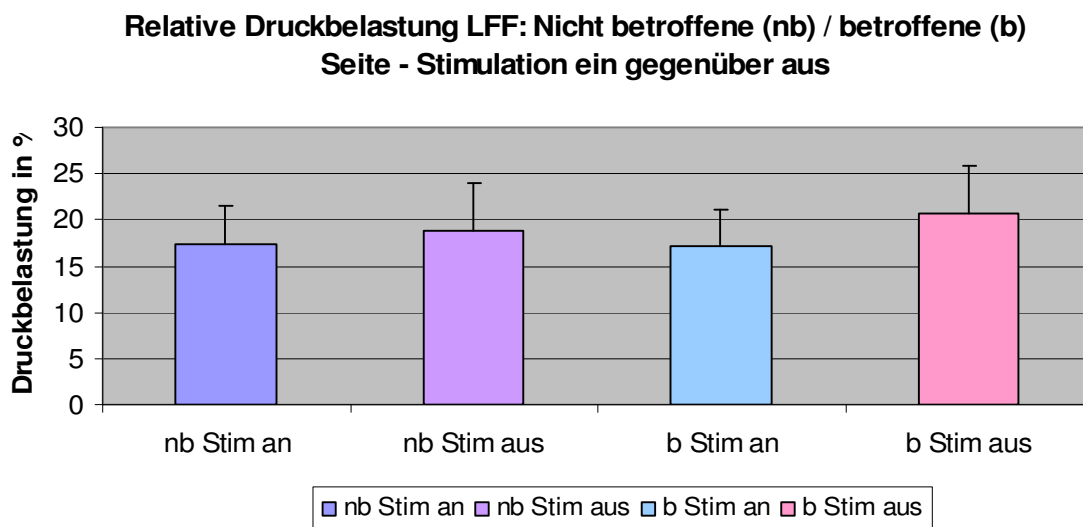


Abbildung 3.2.7. Relative Druckbelastung LFF: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus

Bei eingeschalteter Stimulation ist, wie beim medialen Vorfuß, der nicht betroffene Fuß etwas stärker belastet als der betroffene Fuß, und nach Ausschalten der Stimulation ist der betroffene Fuß deutlich stärker belastet als der nicht betroffene. Auch hier ist die Differenz zwischen eingeschalteter und ausgeschalteter Stimulation beim betroffenen Fuß größer und könnte darauf hindeuten, dass das Gewicht etwas mehr zur stärker betroffenen Seite verlagert ist. Insgesamt ist auf beiden Seiten ebenso wie bei dem zentralen Vorfuß (CFF) eine Druckzunahme zu erkennen, sobald die Stimulation ausgeschaltet wird, die einen statistisch signifikanten Trend aufweist ( $p < 0,10$ ) und für einen nach vorne verlagerten Körperschwerpunkt spricht.

### 3.2.8. Zweite Zehe (STOE)

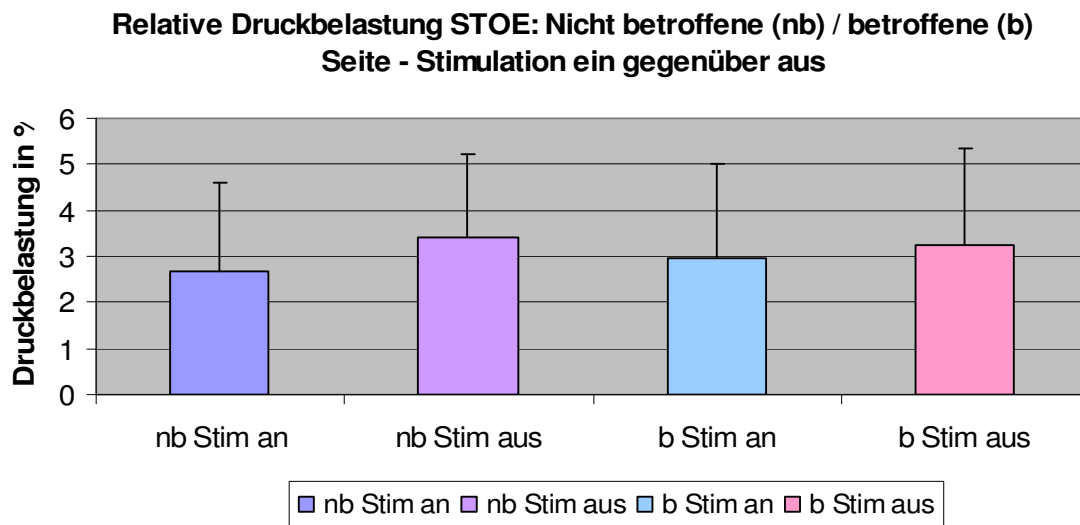


Abbildung 3.2.8. Relative Druckbelastung STOE: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus

Bei eingeschalteter Stimulation ist die Druckbelastung der zweiten Zehe am nicht betroffenen Fuß, bei ausgeschalteter Stimulation am betroffenen Fuß etwas geringer. Insgesamt nehmen aber die Druckwerte auf beiden Seiten zu, sobald die Stimulation ausgeschaltet wird, was wieder für eine Gewichtsverlagerung nach vorne sprechen könnte.

### 3.2.9. Großer Zeh (HAL)

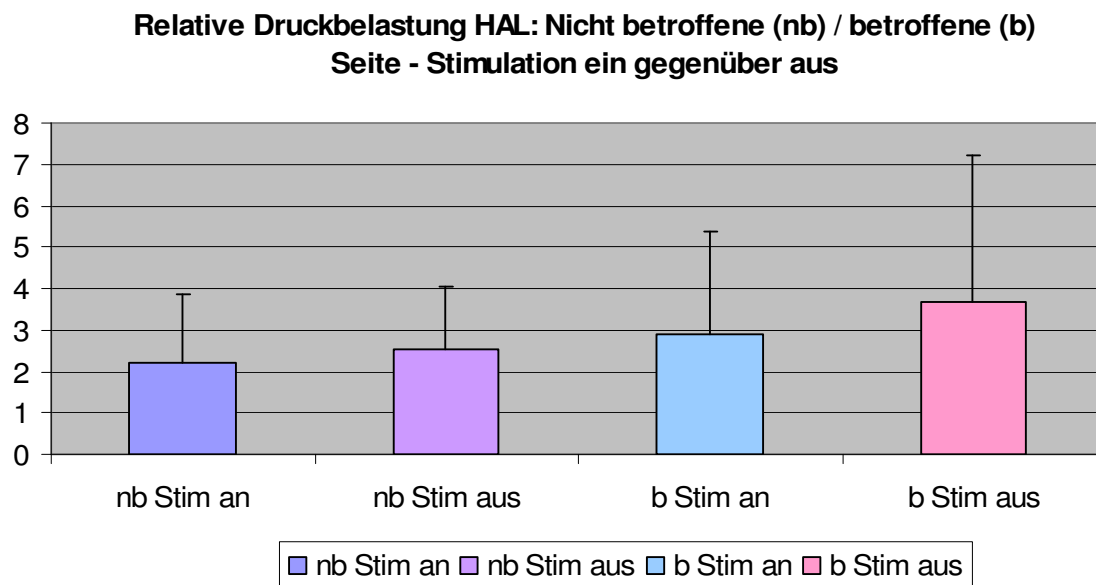


Abbildung 3.2.9. Relative Druckbelastung HAL: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus

Insgesamt ist die Belastung der betroffenen Seite deutlich höher als die der nicht betroffenen Seite. Vergleicht man beide Seiten für sich, ist eine Druckzunahme auf beiden Seiten festzustellen, sobald die Stimulation ausgeschaltet wird. Auf der betroffenen Seite scheint dieses noch stärker der Fall zu sein als auf der nicht betroffenen Seite. Insgesamt kann man also eine Verlagerung nach vorne und zur erkrankten Seite annehmen.

### 3.2.10. Laterale Zehen (LTOE)

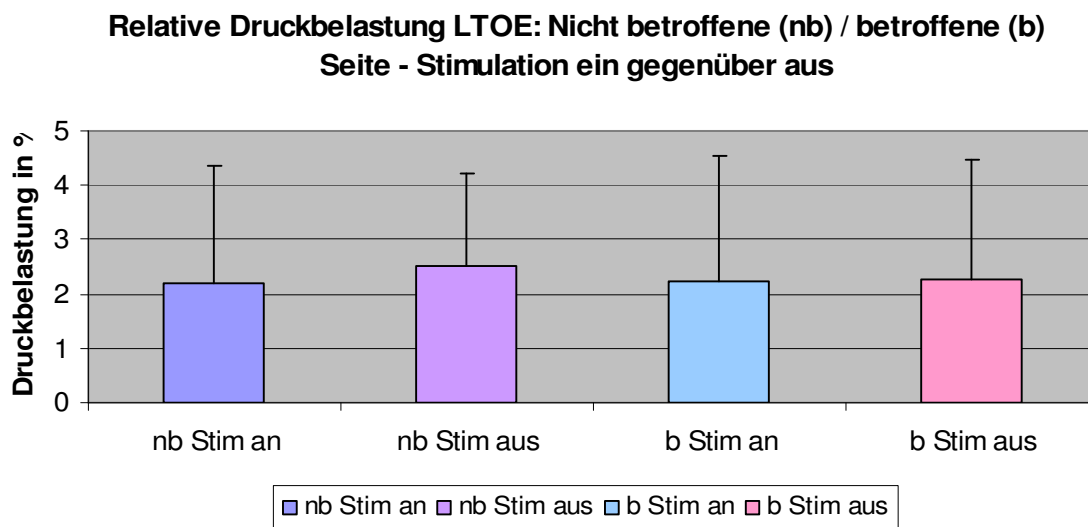


Abbildung 3.1.9.a: Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation eingeschaltet

Bei eingeschalteter Stimulation sind die lateralen Zehen der nicht betroffenen Seite etwas weniger, bei ausgeschalteter Stimulation stärker belastet als die der betroffenen Seite. Nach Ausschalten der Stimulation nimmt der Druck auf beiden Seiten – vor allem auf der nicht betroffenen Seite – zu. Dieses deutet auf ein nach vorne lateral verlagertes Körpergewicht hin.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Allgemeines**

Der motorische Teil III der Unified Parkinson's Disease Rating Skale (UPDRS) ist die international am häufigsten verwendete Skala zur Beschreibung und Beurteilung der motorischen Symptomatik eines Parkinson-Patienten. Sie gibt jedoch keine genauen Auskünfte über das Gangbild des Patienten, sondern beurteilt lediglich seine Gesamtmotorik. Da also kaum Methoden zur Ermittlung quantitativer Verbesserungen nach Implantation eines Stimulators bekannt sind, war es Ziel der Studie, ein möglichst einfaches und objektiv messbares Verfahren zur Beurteilung des Gangbildes eines Parkinson-Patienten zu finden und damit eine einfache Kontrolle der Effekte der Hirnstimulation zu ermöglichen.

In dieser experimentellen, nicht randomisierten Studie wurde bei zehn an idiopathischem Morbus Parkinson nach ICD10 erkrankten Patienten eine Ganganalyse durchgeführt. Die Analyse erfolgte durch eine Druckverteilungsmessung mittels des Pedar-X-Systems von der Firma Novel GmbH.

Das Ergebnis der Arbeit zeigt, dass es zu einer signifikanten Druckabnahme an lateraler und medialer Ferse kommt und dass signifikante Tendenzen einer Druckerhöhung am zentralen und lateralen Vorfuß zu erkennen sind, sobald die Stimulation ausgeschaltet ist. Bei ausgeschalteter Stimulation tritt also ein verändertes Gangbild auf, das auf eine Verlagerung des Körpergewichtes nach vorn hinweist.

### **4.2. Diskussion der Methode**

#### **4.2.1. Diskussion der Messtechnik und möglicher Störfaktoren**

Die Studie wurde nach Analyse und Ausschluss möglicher Stör- und Einflussfaktoren unter bestmöglichen Bedingungen durchgeführt (siehe auch 2.2.2.4). Es wurde eine Einteilung des Erkrankungsgrades der Patienten nach Hoehn & Yahr Stadium III und IV vorgenommen. Wie bereits aus vorangehenden Studien be-

kannt, nimmt mit höherem Erkrankungsgrad auch die motorische Symptomatik zu. Ein Patient des Stadiums III wird also andere Messdaten liefern als ein Patient des Stadiums IV. Es ist also zu beachten, dass die Daten Mittelwerte aus einem Pool von Patienten mit unterschiedlichem Erkrankungsgrad sind, so dass je nach Gewichtung Varianzen auftreten können.

Es wurde besonderer Wert darauf gelegt, dass die Implantation der Stimulationselektroden mindestens sechs Monate vor den Untersuchungen für die Studie erfolgt war, um sicherzustellen, dass die Wirkung auf das Gangbild ausschließlich durch die Stimulation und nicht durch einen Setzeffekt, d.h. eine durch das mechanische Setzen der Elektroden bedingte Reizung des Gehirns, verursacht wurde. Ein Setzeffekt hätte für die vorliegenden Untersuchungen bedeutet, dass auch nach Ausschalten des Stimulators weiterhin eine gewisse Reizung des Stimulationszielpunktes vorhanden gewesen wäre.

Bezüglich des Schuhwerks wurde explizit darauf geachtet, dass die von den Patienten mitgebrachten Schuhe kein Innenrelief aufwiesen, da dieses zu verfälschten Druckwerten geführt hätte. In vorangehenden Arbeiten zu Druckbelastungsmessungen wurden teilweise Spezialschuhe zur Verfügung gestellt, um sicherzustellen, dass die Situation für alle Probanden gleich war. [41, 56] Für eine möglichst störgrößenfreie Datenerfassung ist es jedoch auch von Vorteil, wenn ein Patient Schuhe trägt, die er kennt und in denen er ein sicheres, ihm bekanntes Laufgefühl hat. Auf der anderen Seite können bei verschiedenen Schuhmodellen selbst minimale Unterschiede im Innenrelief der Schuhe zu leichten Verfälschungen der Druckwerte führen. Bei einem dem Patienten unbekannten Schuh kann es wiederum wegen fehlender Gewöhnung und der daraus resultierenden Unsicherheit zu Abweichungen im Abrollprozess und in der Körperhaltung kommen, die dann ebenfalls Verfälschungen der Messdaten verursachen können. Eine Störgröße kann die Auswahl des Schuhwerkes also in beiden Fällen sein.

Um Unsicherheiten beim Gehen zu vermeiden, wurde statt eines Laufbandes, wie es in einigen anderen Versuchen zur Ganganalyse bei Parkinson-Patienten [27, 31, 75] eingesetzt wurde, eine abgemessene Strecke gewählt, die durch einen Klebestreifen markiert war. Der Raum, in dem sich die abgemessene Strecke befand, war lang und breit genug, um Störungen aufgrund von Hindernissen oder



visuellen Einflüssen zu vermeiden. Zur Vermeidung veränderter Schrittmuster, bedingt durch das Starten oder das Abbremsen am Anfang und am Ende, wurden für die Analyse nur Schritte gewählt, die in der Mitte lagen.

Da die Einschätzung, wann der symptomatische Zustand nach Ausschalten des Stimulators dem des präoperativen Zustandes entsprach, nur nach dem subjektiven Empfinden des Patienten erfolgen konnte, wurde sicherheitshalber ab diesem Zeitpunkt nochmals 15 Minuten gewartet, bis mit der Ganganalyse begonnen wurde.

#### 4.2.2. Diskussion der Medikamentenverabreichung

Ein Absetzen der Medikamente wäre für die Studie zwar wünschenswert gewesen, konnte jedoch den Patienten aus ethischen Gründen nicht zugemutet werden. Wie jedoch die Ergebnisse mehrerer Studien zeigen, ist zum einen die Medikation bei Patienten mit STN-Stimulation im Vergleich zu Patienten ohne Stimulation ohnehin stark reduziert bis vollständig abgesetzt, zum anderen wurde in Untersuchungen festgestellt, dass bezüglich der Motorik kein Unterschied zwischen STN-stimulierten Patienten mit Medikation und solchen ohne besteht. [49, 53, 80, 81]

Lubik et al. [49] führten im Jahre 2006 eine Vergleichsstudie zur motorischen Symptomatik von 12 Parkinson-Patienten durch, von denen eine Gruppe ausschließlich eine STN-Stimulation, eine zweite ausschließlich Levodopa und eine dritte sowohl eine STN-Stimulation als auch Levodopa erhalten hatte. Die Untersuchung ergab, dass bei der dritten Gruppe lediglich leichte Abweichungen bezüglich der Gehgeschwindigkeit und der Schrittlänge festzustellen waren.

In einer Arbeit von Vingerhoets et al. 2002 wurden bei 20 Patienten bilateral Stimulationselektroden in den STN implantiert. Präoperativ wurden sämtliche Medikamente abgesetzt und postoperativ auf so niedrigem Niveau wieder angesetzt, dass gerade noch ein adäquater UPDRS-Wert (motorischer Teil III) erreicht wurde. Nach 20 Monaten war – bei einer Medikamentenreduktion um 79% – der

UPDRS-Wert um 45% reduziert, was in etwa dem präoperativen Wert mit Medikation entsprach. [81]

Molinuevo et al. führten im Jahre 2000 eine Studie durch mit dem Ziel, die Levodopagabe bei 15 Patienten mit bilateraler STN-Stimulation vollständig einzustellen. Der motorische Teil III der UPDRS verbesserte sich um 65%, Teil II (Verrichtungen im alltäglichen Leben) um über 70% bei einer durchschnittlichen Reduktion der Medikamentendosis um über 80%. Bei acht von 15 Patienten konnten die Medikamente vollständig abgesetzt werden. Sie kamen also zu dem Ergebnis, dass eine vollständige Reduktion der Medikamente durchaus umsetzbar ist. [53]

Valdeoriola et al. verglichen 2002 in einer Langzeit-Studie Patienten, die STN-Stimulation als Monotherapie erhielten, mit Patienten, bei denen die Medikation nach Implantation des Stimulators zwar reduziert, aber nicht vollständig abgesetzt wurde. Nach 18 Monaten entsprachen die Ergebnisse der Patienten mit Monotherapie denen mit Medikation präoperativ. Bei einem Vergleich mit der Gruppe der Patienten, die weiterhin Medikamente einnahmen, konnten keine signifikanten Unterschiede im motorischen Teil der UPDRS im Vergleich zu den Patienten mit Monotherapie festgestellt werden. Es traten jedoch leichte Dyskinesien bei den Patienten mit Medikation auf, bei den Monotherapie-Patienten nicht. [80]

Wie vor allem letztere Untersuchung belegt, ist die Medikation für die vorliegende Studie also zu vernachlässigen.

### 4.3. Tiefe Hirnstimulation und motorische Symptomatik

#### 4.3.1. Auswirkungen des Elektrodenzielpunktes auf die Motorik

Eine sehr wichtige Rolle in Bezug auf die Motorik eines Parkinson-Patienten spielt die Platzierung der Elektroden: In mehreren Studien wurde festgestellt, dass sich je nach Zielpunkt der Elektroden große Unterschiede in der motorischen Symptomatik ergeben. Ursprünglicher Stimulationszielpunkt war der Vim (Ventral intermediate nucleus of the thalamus). Später wählte man vor allem für den Morbus Parkinson den STN (Nucleus subthalamicus) und den GPi (Globus pallidus internus). Der Effekt der Pallidotomie oder GPi-THS auf die hauptsächlich motorische Störung beim Morbus Parkinson ist begrenzt, und tägliche L-Dopa-Gaben sind weiterhin erforderlich. Diese begrenzte Wirkung könnte auf die einseitige und damit asymmetrische Einwirkung der Pallidotomie zurückzuführen sein, die eine globale Wiederherstellung der motorischen Funktionen verhindert. Allerdings zeigt eine bilaterale Pallidotomie ähnliche Ergebnisse. Eine andere mögliche Erklärung für die unvollständige Wirkung der GPi-THS könnte sein, dass einige Eigenschaften des M. Parkinson nicht nur von der motorischen Basalganglienschleife, sondern auch von anderen Erregungskreisen abhängen. Die Hirnstamm-Nuclei und der Pedunculus pontinus insbesondere sind verbunden mit dem STN und der SNc, dem thalamischen Nucleus parafascicularis und dem Rückenmark. [34, 47, 58]

Allert et al. untersuchten 2001 in einer Studie 18 an Morbus Parkinson erkrankte Patienten, von denen bei zehn eine GPi- und bei acht eine STN-Stimulation vorgenommen worden war. Es stellte sich heraus, dass bei beiden Gruppen eine Verbesserung der Motorik, sowohl bezogen auf den Gang, als auch auf die Gesamtmotorik zu erkennen war. Während jedoch bei den Patienten mit STN-Stimulation die Schrittlänge um 170% erhöht war, betrug die Erhöhung bei Patienten mit GPi-Stimulation nur 40% und war damit also statistisch nicht signifikant. Zudem wiesen die STN-Patienten sowohl längere Einzelschwungphasen als auch eine stark reduzierte Variation der Schrittzeit auf. Insgesamt war also eine signifikant verbesserte Motorik bei den STN-Patienten zu erkennen. [2] Weitere Studien unterstützen diese Aussage. [7, 24, 32, 61]

Pollack et al. verglichen in einer Studie 2002 die Ergebnisse aller drei Stimulationszielpunkte. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine Vim-Stimulation lediglich sinnvoll ist, wenn es darum geht, ausschließlich den Tremor auszuschalten. Sie hat weder positive Auswirkungen auf Akinese und Rigor, noch vermindert sie Dyskinesien und bewirkt somit in keiner Weise eine Verbesserung des Gangbildes. Auch die Medikation muss beibehalten werden. Bezogen auf GPi- und STN-Stimulation ergab die Auswertung von Pollack et al., dass zwar beide Stimulationsziele eine deutliche Verbesserung der motorischen Symptomatik bewirken, dennoch ist der Nucleus subthalamicus dem Globus pallidus internus vorzuziehen. Das liegt zum einen daran, dass sowohl der UPDRS – Teil III, als auch die Zeitdauer, während der die Patienten eine gute Beweglichkeit empfinden, bei Patienten mit STN-Stimulation um 15% höher ist als bei Patienten mit GPi-Stimulation. Vor allem aber kann zum anderen bei Patienten mit STN-Stimulation die Medikation um mindestens 65% reduziert und in vielen Fällen sogar vollständig abgesetzt werden kann, während sie bei Stimulation des GPi gegenüber der präoperativen Medikation unverändert bleibt. Insgesamt ist also eine Stimulation des Nucleus subthalamicus den beiden anderen vorzuziehen. [65]

#### 4.3.2. Auswirkungen der Platzierung der Elektroden auf die Motorik

Für die Effektivität der Stimulation – und damit für die Auswirkungen auf die motorische Symptomatik – ist nicht nur die Auswahl des Zielnucleus von Bedeutung, sondern auch die genaue Platzierung der Elektroden.

Houeto et al. kamen in einer Studie im Jahre 2000 zu der Erkenntnis, dass einer der wichtigsten Aspekte für eine effektive Tiefe Hirnstimulation die Präzision bei der Zielfindung ist. Die Führung durch ein dreidimensionales stereotaktisches MRI ist hierbei eine große Hilfe. Die direkte Visualisierung des STN durch T2-gewichtete Bildgebung hat außerdem zu einer Verkürzung der intraoperativen elektrophysiologischen Untersuchungen geführt. Trotz der verbesserten MRI-Identifizierung des anatomischen Zielpunktes sind aber immer noch eine Bestimmung des funktionellen Zielpunktes durch Analyse der intraoperativen elektrophysiologischen Aufzeichnungen und eine Evaluierung der Auswirkungen der Stimulation auf die Parkinson-Symptome unabdingbar. [37]

Diese Auffassung vertreten auch Hutchison et al., die 1998 in einer Studie mikroelektronische Aufnahmefethoden zur stereotaktischen Lokalisation des STN und dessen umgebenden Strukturen beschrieben, bei denen es in erster Linie darum ging, eine funktionelle Lokalisation des STN zu finden und Entladungsfrequenzen für alle Neuronen im STN und seiner Umgebung zu bestimmen. [39]

#### 4.3.3. Auswirkungen der STN-Stimulation auf die Motorik

In vielen Studien wurde mittlerweile bestätigt, dass die Stimulation des Nucleus subthalamicus eine positive Auswirkung auf die motorische Symptomatik eines Parkinson-Patienten hat.

Limousin et al. führten 1998 eine Studie mit 20 Patienten durch, bei denen eine bilaterale Implantation von Stimulationselektroden in den Nucleus subthalamicus durchgeführt wurde. Anhand des motorischen Teils III der UPDRS beurteilten sie die Intensität der motorischen Symptomatik vor der Implantation, sowie einen Monat, drei Monate, sechs Monate und ein Jahr danach. Nach Implantation der Elektroden reduzierte sich der UPDRS-Wert, vor allem im Off-Zustand um 60%. Zudem wurde im Durchschnitt eine Reduktion der dopaminergen Medikamente um die Hälfte erreicht. [47]

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Romito et al. in ihrer Studie 2002. Sie untersuchten 22 Patienten mit bilateraler Stimulation des Nucleus subthalamicus. Auch sie beurteilten die Intensität der motorischen Symptomatik anhand des motorischen Teils III der UPDRS. 12 Monate nach der Operation war eine Reduktion um 50,2% zu verzeichnen. Die Medikation konnte um mehr als 60% reduziert werden. [69]

Eine Langzeit-Studie mit 47 STN-THS-Patienten wurde 2002 von Tavella et al. durchgeführt: Präoperativ wurden die Patienten mittels UPDRS I-IV beurteilt. Weitere Beurteilungen fanden nach drei Monaten, 12 Monaten und 24 Monaten statt. Bezüglich des motorischen Teils III der UPDRS war eine Entwicklung zu beobachten, die auf eine immer weiter voranschreitende Verbesserung der Motorik schließen lässt, je länger die Stimulation andauert: Nach 3 Monaten betrug

die Verbesserung 56,4%, nach 12 Monaten 58,2% und nach 24 Monaten 63,4%. [76]

Ostergaard et al. untersuchten 26 Patienten, bei denen bilateral STN-Elektroden implantiert wurden. Schon nach drei Monaten war eine Verbesserung des motorischen Teils III der UPDRS um 57% und eine Verbesserung des Teils III der UPDRS zur Beurteilung der Verrichtungen des täglichen Lebens um 64% zu verzeichnen. Dyskinesien waren um über 80% reduziert. [60]

Neben zahlreichen Versuchen zur Beurteilung der Gesamtmotorik bei Parkinson-Patienten wurde auch bereits in verschiedenen Untersuchungen versucht, Aussagen über das spezifische Gangbild dieser Patienten zu treffen. Die meisten Arbeiten beschäftigen sich jedoch vor allem mit Untersuchungen von Schrittlänge, Schritttaktung und Gehgeschwindigkeit.

Faist et al. führten 2001 eine Untersuchung mit acht STN-stimulierten Parkinson-Patienten und gesunden Probanden im entsprechenden Alter durch, in der sie den Effekt von bilateraler STN-Stimulation auf den Gang bei Parkinson-Patienten untersuchten. Insbesondere wollten sie quantitativ herausfinden, wie sich Gehgeschwindigkeit, Schritttaktung und Schrittlänge verhalten. Ergebnis der Untersuchung war eine stark reduzierte Gehgeschwindigkeit bei der Parkinson-Gruppe, die durch eine stark verminderte Schrittlänge verursacht wurde. Die Schritttaktung war bei den Parkinson-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden leicht erhöht. [27]

In einer Studie von Stolze et al. wurden die Auswirkungen der STN-Stimulation auf den Gang verglichen mit denen nach L-Dopa-Gabe. Gemessen wurden auch hier Gehgeschwindigkeit, Schrittlänge und Schritttaktung. Ergebnis der Studie war, dass sich beide Maßnahmen positiv auf den Gang, vor allem auf die Gehgeschwindigkeit auswirkten. Allerdings kamen die Wissenschaftler zu dem Ergebnis, dass sich die STN mehr auf die Schritttaktung auswirkte, während die L-Dopa Gabe eher einen Effekt auf die Schrittlänge hatte. [75]

#### 4.4. Diskussion der Ergebnisse

Dass die bilaterale STN-Stimulation sich auf die gesamtmotorische Symptomatik auswirkt, gilt als gesichert. [47, 60, 69, 76] Ebenso ist unter anderem durch vorangehende Studien bewiesen, dass die STN-Stimulation eine positive Wirkung auf Gehgeschwindigkeit, Schrittlänge und Schritttaktung ausübt. [27, 75] Welche Studien es zu Druckbelastungsauswertungen gibt, und welchen Bezug diese Daten zu der vorliegenden Arbeit haben, soll im Folgenden erläutert werden.

##### 4.4.1. Stimulation ein- gegen ausgeschaltet

Bei einer typischen vertikalen Druckverteilungsmessung weist das Diagramm zwei Druckbelastungsspitzen auf. Der erste Peak entsteht hierbei beim Auftreten mit der Ferse, wenn das Körpergewicht auf den jeweiligen Fuß verlagert wird. Es folgt eine relativ geringe Druckbelastung, wenn der Fuß über den Mittelfuß abgerollt wird. Diese entsteht vor allem durch das Einknicken des belasteten Knies. Beim Abstoßen des Fußes mit dem Vorfuß tritt die zweite Belastungsspitze auf, auf die dann wieder eine relativ geringe Druckbelastung der Zehen und damit eine flache Kurve folgt, da das Körpergewicht zu diesem Zeitpunkt bereits überwiegend auf dem anderen Fuß liegt.

Ein Parkinson-Patient weist in der Regel ein gestörtes Gangbild auf: Parkinson-Patienten verlagern häufig, vor allem bedingt durch Freezing, ihr Gewicht nach vorne und machen viele kleine "Trippelschritte".

Kimmeskamp et al. [41] untersuchten bei 24 an Parkinson erkrankten Patienten und 24 altersmäßig entsprechenden gesunden Probanden die Druckbelastung der Füße beim normalen freien Gehen. Sie verwendeten für diese Studie ebenfalls das Druckverteilungsmesssystem der Firma Novel GmbH, das auch für die vorliegende Arbeit verwendet wurde. Es wurden dieselben anatomischen Fußregionen festgelegt. Ziel war es, herauszufinden, ob neben Schrittlänge und Schritttaktung bei Parkinson-Patienten auch veränderte Druckwerte auf ein abweichendes Gangbild schließen lassen. Sie fanden heraus, dass Parkinson-Patienten ein signifikant abweichendes Belastungsmuster aufweisen: Gehgeschwindigkeit und

Schritttaktung waren zwar nur minimal geringer als bei den gesunden Probanden, die Druckwerte unterschieden sich jedoch deutlich. Sowohl bei den maximalen als auch bei den relativen Druckwerten war bei den Parkinson-Patienten an der lateralen Ferse eine signifikante Reduktion zu erkennen ( $p < 0,01$ ). An der medialen Ferse war lediglich eine gemäßigte Reduktion festzustellen. Die Belastung am Mittelfuß war bei den Parkinson-Patienten deutlich höher als bei den gesunden Probanden. Eine signifikante Zunahme der Druckbelastung war allerdings nur im Bereich des medialen Mittelfußes zu erkennen ( $p = 0,035$ ). Im Bereich des Vorfußes und im Bereich der Zehen gab es keine signifikanten Druckveränderungen, allerdings war insgesamt beim Abrollprozess eine Verlagerung der Druckbelastung von der Ferse in Richtung Mittel- und Vorfuß zu erkennen. Der normale "heelstrike", d.h. das Auffangen des Körpergewichtes mit der Ferse, Ursache der ersten Belastungsspitze, war also nicht so ausgeprägt wie bei den gesunden Probanden. Parkinson-Patienten fangen ihr Gewicht offensichtlich mehr mit dem Vorfuß auf. Bei vier Patienten war das sogar ausschließlich der Fall. Hier war statt der regulären zwei Belastungsspitzen im Druckbelastungsdiagramm nur ein Peak zu erkennen. [41]

Ähnliche Ergebnisse wurden in der vorliegenden Arbeit bei ausgeschalteter Stimulation festgestellt. Das Versuchsdesign dieser Studie entsprach dem von Kimmeskamp et al., mit dem Unterschied, dass hier die Messdaten nicht mit denen von gesunden Probanden verglichen wurden, sondern mit denen der Patienten selbst bei ein- und ausgeschalteter bilateraler Stimulation des STN. Wie bereits dargelegt, gilt es mittlerweile als gesichert, dass sich der motorische Zustand eines Parkinson-Patienten durch STN-Stimulation wesentlich verbessert. Die Vermutung war also, dass bei dem Vergleich zwischen ein- und ausgeschalteter Stimulation das Gangbild, bzw. dementsprechend auch das Druckverteilungsmuster bei eingeschalteter Stimulation mehr dem eines gesunden Probanden und bei ausgeschalteter Stimulation mehr dem eines an Parkinson erkrankten Patienten entsprechen würde.

Wie bei Kimmeskamp et al. [41] war nach Ausschalten der Stimulation eine Reduktion der Druckbelastung im Bereich der Ferse zu erkennen, und auch in der vorliegenden Studie war diese Reduktion an der lateralen Ferse stärker als an der medialen. Die laterale Ferse wies einen statistisch hochsignifikanten Wert auf ( $p$



= 0,008), die mediale Ferse einen signifikanten ( $p = 0,027$ ). Von der Gewichtung her stimmen diese Daten also mit denen von Kimmeskamp et al. überein. Insgesamt ist eine Verlagerung des Körperschwerpunktes nach vorne festzustellen, sobald die Stimulation ausgeschaltet wird, was tatsächlich eher dem Druckverteilungsmuster eines Parkinson-Patienten entspricht.

Übereinstimmende Ergebnisse bekamen Crenna et al. [21]. Sie untersuchten zehn an Morbus Parkinson erkrankte Patienten, bei denen eine THS vorgenommen worden war, und fanden mittels Druckmessplatte heraus, dass der Körperschwerpunkt im Stehen weiter nach hinten wandert, sobald der Stimulator eingeschaltet wird. Die Körperhaltung entspricht also bei Stimulation mehr der, eines nicht an Parkinson-Erkrankten, während sie bei ausgeschalteter Stimulation eher dem Krankheitsbild entspricht.

Im Bereich des Mittelfußes stellten Kimmeskamp et al. [41] eine deutliche Zunahme der Druckbelastung fest. Am medialen Mittelfuß wurde sogar ein statistisch signifikanter Wert ermittelt ( $p = 0,035$ ). In der vorliegenden Studie ist zwar sowohl medial als auch lateral eine Druckzunahme zu verzeichnen, jedoch ist diese nicht so deutlich. Dem gegenüber wurden im Bereich des Vorfußes höhere Werte festgestellt als in der Studie von Kimmeskamp et al.. Grund für diese Differenzen könnte möglicherweise eine unterschiedliche Schwere der Erkrankung und der motorischen Symptomatik sein. In der vorliegenden Studie wurden Patienten im Hoehn & Yahr-Stadium III und IV getestet. Kimmeskamp et al. verwendeten den Webster Score. Die Klassifizierung ihrer in der Studie getesteten Patienten umfasste eine Skala zwischen 3 und 17 und wies damit eine große Variationsbreite auf, so dass abhängig von der quantitativen Verteilung durchaus größere Unterschiede in der Symptomatik beim Gehen vorhanden sein konnten.

Im Bereich des Vorfußes sind in der vorliegenden Studie sowohl im Bereich des zentralen als auch des lateralen Vorfußes statistisch signifikante Tendenzen einer Druckzunahme zu erkennen, sobald die Stimulation ausgeschaltet wird (zentral  $p=0,1$ ; lateral  $p=0,097$ ). Am medialen Vorfuß nimmt der Druck bei ausgeschalteter Stimulation zwar auch zu, aber nicht so deutlich wie in den anderen beiden Vorfußregionen. Insgesamt spricht dies für eine Gewichtsverlagerung beim Abrollprozess von der Ferse nach vorne lateral. Kimmeskamp et al. fanden zwar bei

den Parkinson-Patienten ebenfalls erhöhte Druckwerte im Vorfußbereich, statistisch signifikant waren allerdings nur die im Mittelfußbereich. Zudem war bei Kimmeskamp et al. insgesamt beim Abrollprozess eine Gewichtsverlagerung von der Ferse nach vorne medial zu beobachten, nicht nach lateral. Ein möglicher Grund für diesen Unterschied könnte das Schuhwerk sein. Während in der vorliegenden Studie jeder Patient aufgefordert wurde, eigene, innenrelieffreie Schuhe mitzubringen, wurden bei der Studie von Kimmeskamp et al. Schuhe desselben Fabrikats in verschiedenen Größen gestellt, die der Patient während der Messungen tragen sollte (siehe 4.2.2.).

Im Bereich aller Zehen nimmt der Druck nach Ausschalten der Stimulation deutlich zu. Dies spricht dafür, dass das Körpergewicht beim Abrollprozess nach vorne verlagert ist und stimmt mit den Daten von Kimmeskamp et al. überein. Eine Druckverschiebung nach medial oder lateral ist im Bereich der Zehen in beiden Studien nicht zu erkennen und könnte damit zusammenhängen, dass der Körperschwerpunkt und damit der höchste Druck zu diesem Zeitpunkt des Abrollprozesses bereits auf dem anderen Fuß liegt.

Nieuwbour et al. [56] führten eine ähnliche Studie wie Kimmeskamp et al. [41] durch, jedoch mit einem anderen Druckmess-System. Ihr System hatte 64 Sensoren pro Sohle und eine Aufnahmefrequenz von 50 Hz. Statt der Einteilung in 10 anatomische Fußzonen erfolgte hier eine Einteilung in vier anatomische Zonen pro Fuß: Ferse, Mittelfuß, Vorfuß und Zehen. Die Ergebnisse ähneln denen von Kimmeskamp et al. und denen der vorliegenden Arbeit. Die Ferse war bei der Parkinson-Gruppe auf beiden Seiten deutlich weniger belastet als bei der gesunden Kontrollgruppe, was wieder mit dem verminderten 'heelstrike' zu erklären ist. Der Mittelfuß war deutlich stärker belastet, in Übereinstimmung vor allem mit den Daten von Kimmeskamp, aber auch mit den vorliegenden Daten. Verursacht ist diese Druckzunahme durch die Verlagerung des Körperschwerpunktes nach vorne insbesondere als Folge des Freezings. Im Bereich des Vorfußes stimmen die Ergebnisse weder mit denen der vorliegenden Arbeit, noch mit denen von Kimmeskamp et al. überein. Nieuwboer et al. stellten eine reduzierte Druckbelastung im Bereich des Vorfußes fest. Sie erklärten diese mit einem reduzierten Abstoßen des Vorfußes, das ihrer Einschätzung nach aus einem flachen Gangbild eines Parkinson-Patienten resultiert. Sowohl die Ergebnisse der Untersuchung

von Kimmeskamp et al., als auch die der vorliegenden zeigen aber, dass vor allem der Vorfuß stärker belastet ist, als das bei gesunden Probanden der Fall ist. Der Hauptgrund hierfür ist, dass das Körpergewicht kaum mit der Ferse, sondern fast ausschließlich mit dem Mittel- und dem Vorfuß aufgefangen wird. Es wäre möglich, dass auch hier die Stärke der Symptomatik und somit die Frage, wie weit das Körpergewicht bereits nach vorn verlagert ist, einen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Möglicherweise sind aber auch die Differenzen darauf zurückzuführen, dass unterschiedliche Systeme mit abweichenden Einteilungen der anatomischen Bereiche eingesetzt wurden, bei denen beispielsweise die Grenzen zwischen Mittelfuß und Vorfuß nicht übereinstimmen, so dass bei dem einen System Druckwerte dem Mittelfuß zugeordnet werden, die bei dem anderen schon zum Vorfuß gerechnet werden und umgekehrt. Die Druckwerte an den Zehen variieren bei der Nieuwboer-Studie zwischen rechts und links und erreichen kein signifikantes Niveau. Dies könnte zum einen wieder an der Schwere der Symptomatik liegen, zum anderen auch wieder an einer abweichenden Einteilung der Zonen.

Eine weitere Studie zur Ganganalyse bei Parkinson-Patienten führten Ueno et al. [79] durch. Sie untersuchten acht Patienten mit multiplen cerebralen Infarkten und fünf Parkinson-Patienten und verglichen sie mit einer altersmäßig korrespondierenden Kontrollgruppe. In ihrer Studie verwendeten sie eine Kombination aus EMG und Boden-Reaktions-Kräften. Die Untersuchung der Boden-Reaktionskräfte erfolgte mittels einer Kraft-Messplatte (ANIMA-1812A). Die Kräfte wurden in drei Dimensionen gemessen. Für die vorliegende Studie sind die vertikalen Kräfte von Bedeutung, da diese den vertikalen Kräften entsprechen, die auch mit dem Sohlen-Druckmess-System der Firma Novel GmbH ermittelt werden. Die Ergebnisse von Ueno et al. stimmen mit denen dieser Arbeit und auch mit denen der anderen Studien zu Druckbelastungsmessungen bei Parkinson-Patienten überein. Die Autoren stellten zum einen fest, dass die Einzelschwungphasen bei den Parkinson-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden verkürzt waren, was auf eine Unsicherheit beim Laufen hinweist, zum anderen bemerkten sie, dass bei den gesunden Probanden eine reguläre Druckkurve mit zwei Belastungsspitzen entstand. Bei den an Parkinson erkrankten Patienten war statt der zwei Belastungsspitzen nur eine Spitze zu erkennen. Grund dafür ist der fehlende

'heelstrike', der auch schon bei Kimmeskamp et al. beschrieben wurde, und die damit verringerte Belastung der Fersen. [79]

Said et al. führten eine ähnliche Untersuchung durch, in der sie ebenfalls die Daten von an Parkinson erkrankten Patienten mit einer Gruppe von gesunden Probanden verglichen. Sie maßen ebenfalls die vertikalen Boden-Reaktions-Kräfte mittels einer Kraft-Messplatte. Die Ergebnisse entsprechen tendenziell denen von Ueno et al. Es waren zwar, wie bei den gesunden Probanden, zwei Belastungsspitzen in der Druckkurve zu erkennen, bei den Parkinson-Patienten war jedoch eine der zwei Spitzen stark reduziert. Auch diese Ergebnisse stimmen also tendenziell mit denen der vorliegenden Arbeit überein. [43]

#### 4.4.2. Symptomatisch stärker gegen nicht/schwächer betroffene Seite

Bezüglich der Fragestellung, ob die symptomatisch stärker betroffene Seite auch ein deutlich von der nicht betroffenen bzw. weniger stark betroffenen Seite abweichendes Belastungsmuster aufweist, liegt bei den für alle Patienten gemittelten Werten kein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Die Werte variieren relativ stark. So weisen medialer und lateraler Mittelfuß, medialer Vorfuß und zweite und laterale Zehen Werte auf, die eher das Gegenteil vermuten lassen würden, nämlich, dass der Körperschwerpunkt eher auf der nicht so stark betroffenen Seite nach vorn verlagert ist. Auffällig ist jedoch, dass – vom großen Zeh abgesehen – bei allen festgelegten anatomischen Fußregionen, die in der Auswertung für Veränderungen bei ein- und ausgeschalteter Stimulation statistische Signifikanzen erreichten, das Belastungsmuster so ist, dass eine Vorverlagerung des Körperschwerpunktes zur erkrankten Seite zu erwarten wäre. Dieses betrifft die Fußregionen mediale und laterale Ferse, zentraler Vorfuß und lateraler Vorfuß. Aufgrund der Tatsache, dass ausgerechnet bei diesen vier Fußregionen das Belastungsmuster so ist, dass es den Erwartungen entsprechen würde, stellt sich die Frage, ob lediglich die Patientenzahl nicht ausreichend war, um ein statistisch signifikantes Ergebnis bezüglich der betroffenen Seite zu erzielen.

Eine Tendenz – wenn auch keine statistisch signifikante – für die Erwartung, dass der Fuß der symptomatisch stärker betroffenen Seite auch ein stärker abweichendes Druckmuster aufweist, zeigen auch die individuellen Auswertungen der einzelnen Patientendaten. Hier ergibt sich ein Verhältnis von 7:3. Bei sieben von zehn Patienten stimmt das Messergebnis mit der individuellen Symptomatik überein.

Die bisher einzige Studie, die sich mit einer Druckverteilungsmessung bei Parkinson-Patienten beschäftigt und im Ergebnis unterscheidet zwischen rechtem und linkem Fuß, ist die oben genannte Studie von Nieuwboer et al. [56], bei der jedoch nicht auf die klinische Symptomatik eingegangen wird. Hier sind also lediglich Aussagen über die Unterschiede zwischen linker und rechter Seite möglich, nicht aber über die der symptomatisch stärker oder nicht so stark betroffenen Seite. [56]

#### 4.4.3. Praktikabilität und Handling des Gerätes bezüglich der Untersuchung

##### 4.4.3.1. Aufwand für den Patienten

Für den Patienten ist der Aufwand für die Untersuchung sehr gering. Das Einlegen der Messsohlen und die gesamte Verkabelung dauern etwa 5 Minuten und sind relativ einfach. Nach der Verkabelung muss der Patient einmal die Strecke von zehn Metern laufen und kann dann schon wieder entkabelt werden, was noch einmal fünf Minuten in Anspruch nimmt. Die reine Untersuchungszeit dauert also etwa zehn Minuten. Die für die Studie benötigte Untersuchungszeit betrug etwa zwei Stunden pro Patient. Das lag daran, dass der Stimulator ausgeschaltet und die Reaktionszeit abgewartet werden musste. Würde das Pedar-X-System regelmäßig und von Anfang an bei jedem Patienten zur Dokumentation eingesetzt, erübrigte sich das Ausschalten des Stimulators und damit die Wartezeit. Vor allem im Vergleich zum motorischen Teil der UPDRS ist die Untersuchung mittels Pedar-X-System für den Patienten also sehr zeitsparend und unbelastend.

#### 4.4.3.2. Aufwand für den Untersucher

Für den Untersucher ist die Messung am Patienten ebenfalls sehr einfach und zeitsparend, da keine großen Vorbereitungen notwendig sind. Bei der ersten Messung muss lediglich eine Patientendatei im Programm angelegt werden, in die Daten wie Alter, Gewicht etc. eingetragen werden. Verkabelung, Messung und Entkabelung dauern insgesamt - wie für den Patienten - nur zehn Minuten, so dass in maximal 15 Minuten die gesamte Messung abgeschlossen ist.

Die Auswertung der Daten bzw. die Erstellung der Diagramme ist ebenfalls problemlos, wenn die zum Messsystem gehörige Software vorhanden ist. Bei der Durchführung der vorliegenden Studie war das nicht der Fall – es fehlte die passende statistische Bearbeitungs-Software –, so dass die Erstellung der Statistiken und Diagramme recht aufwändig war. Für den routinemäßigen Einsatz des Systems ist das Vorhandensein der vollständigen zugehörigen Software unabdingbar.

#### 4.5. Anwendungsmöglichkeiten und Zukunftsperspektiven

Die Einteilung eines Erkrankungsgrades beim Morbus Parkinson und die Beurteilung des Krankheitsverlaufes sind noch immer komplizierte und zeitaufwändige Prozeduren. Eine genaue quantitative Analyse der motorischen Symptomatik ist noch immer schwierig. Anhand der Druckverteilungsmessung mit dem Pedar-X-System erlangt man objektivierbare Werte, die sowohl mit den Daten anderer Patienten, als auch mit denen des Patienten selbst vergleichbar sind. Bei Erstellung eines umfangreichen Datenpools ist so eine Beurteilung und Einteilung des präoperativen Erkrankungsgrades ebenso möglich wie eine objektive Beurteilung des Operationserfolges.

Nicht nur im Vergleich mit anderen Patientendaten, sondern auch zur Beurteilung und Dokumentation des einzelnen Krankheitsverlaufes können mittels Pedar-X-System objektive Aussagen getroffen werden.

Da die im Diagramm dargestellten Ergebnisse auch für den Patienten leicht zu verstehen sind, können die Diagramme zur Patientenmotivation beitragen. Vor allem die Visualisierung des extremen Druckwertunterschiedes zwischen der Messung präoperativ und der ersten Messung postoperativ zeigt dem Patienten noch einmal ganz deutlich, wie sehr sein Gangbild sich verbessert hat und trägt somit unterstützend zu einer psychischen Stabilisierung bei.

Für die Zukunft sollte also zunächst eine möglichst umfangreiche Sammlung von Patientendaten angelegt werden, um einen großen Patientenpool mit Vergleichswerten zu erhalten. Wichtig ist, dass in diesen Fällen die erste Messung präoperativ stattfindet und postoperativ in regelmäßigen Abständen Kontrollmessungen erfolgen, um eine ausführliche Dokumentation eines jeden einzelnen Krankheitsverlaufes zu erhalten.

Eine Folgestudie könnte sich noch einmal ausführlicher mit der Druckwertanalyse bezogen auf die motorische Symptomatik befassen. Die Tendenzen waren in den Einzelauswertungen der Patienten im Hinblick auf die symptomatisch stärker und die nicht so stark betroffene Seite klar zu erkennen, die Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant. Eine ähnliche Studie mit einer größeren Patientenzahl und damit einem größeren Datenpool könnte möglicherweise eine deutlichere und umfangreichere Klärung der Gesamtproblematik herbeiführen. In der vorliegenden Studie wurde beispielsweise auch noch nicht berücksichtigt, ob die Patienten Rechtshänder oder Linkshänder waren. Diese und ähnliche Faktoren könnten Einfluss auf die Ergebnisse haben und sollten daher weiter erforscht werden.

## **5. Zusammenfassung**

Eine hochfrequente bilaterale Stimulation des Nucleus subthalamicus beim Morbus Parkinson hat, wie verschiedene Studien gezeigt haben, einen positiven Effekt sowohl auf die gesamtmotorische Symptomatik [21, 47, 49, 60, 69, 76] als auch auf das Gangbild [27, 41, 56, 75]. Der motorische Teil III der UPDRS, nach dem die Gesamtmotorik beurteilt wird, lässt die dynamischen und kinematischen Größen des Gangbildes unberücksichtigt. In der Regel weisen Parkinson-Patienten ein gestörtes Gangbild auf, nämlich eine Vorverlagerung des Gewichtes mit stärkerer Belastung des Mittel- und Vorfußes [21, 27, 41, 56]. Diese Tendenz scheint mit dem Erkrankungsgrad zuzunehmen. Schrittlänge und Schrittgeschwindigkeit sind insgesamt verringert, die Schritttaktung leicht erhöht. [27, 75]

Ziel dieser Arbeit war es, in einer ersten Evaluation zu klären, ob das Druckverteilungsmesssystem Pedar-X von der Firma Novel GmbH zur Messung der Veränderungen des Gangbildes von Parkinson-Patienten vor und nach Tiefer Hirnstimulation eingesetzt werden kann. Hierzu wurde untersucht, ob bei Ein- und Ausschalten der Stimulation jeweils unterschiedliche Druckbelastungen zu registrieren sind, ob diese mit einem typischen Parkinson-Gangbild korreliert sind und ob sich darüber hinaus auch eine seitenbetonte Ausprägung der klinischen Symptomatik in entsprechenden Unterschieden der Druckwerte äußert. Schließlich sollte die Praktikabilität des Gerätes beurteilt werden.

Bei zehn Patienten, die sich zwischen Januar 2003 und Juli 2004 in der Klinik für Neurochirurgie der Philipps-Universität Marburg einer THS unterzogen hatten, wurde eine Druckverteilungsmessung durchgeführt. Die Messung erfolgte mit Hilfe von flexiblen, mit 99 kapazitiven Drucksensoren ausgestatteten und mit einer Messbox verkabelten Einlegesohlen. Die Rohdaten wurden zu einem PC übertragen und mittels des zugehörigen Softwareprogramms PEDAR-EXPERT gespeichert. Mit dem zugehörigen Softwareprogramm NOVELWIN wurden die Messdaten weiterverarbeitet. Schließlich erfolgten eine statistische Teilanalyse in NOVELWIN und ein Datenexport für eine endgültige Auswertung mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS.



Die Messungen wurden an zehn ausgewählten anatomischen Fußzonen vorgenommen. Aus der Mitte der zehn Meter langen Strecke wurden vier aufeinander folgende Schritte jeweils für rechts und links selektiert. Die erste Messung erfolgte bei eingeschalteter Stimulation. Anschließend wurde der Stimulator extern ausgeschaltet, und nach einer angemessenen Wartezeit, d.h. wenn die klinische Symptomatik der präoperativen entsprach, erfolgte die Vergleichsmessung.

Die Mittelwertberechnungen für ein- und ausgeschaltete Stimulation zeigten Signifikanzen im Bereich der Ferse und signifikante Tendenzen im Bereich des zentralen und lateralen Vorfußes, die darauf hinweisen, dass eine deutliche Körperschwerpunktverlagerung von der Ferse nach vorne entsteht, sobald der Stimulator ausgeschaltet wird. Auch die Werte der restlichen Fußzonen unterstützen diese Ergebnisse. Insgesamt war also eine deutliche Verschiebung der Druckverteilungskurve von der Ferse in Richtung Mittel- und Vorfuß zu erkennen.

Die Mittelwertberechnungen bezüglich der symptomatisch stärker und der nicht so stark betroffene Seite ergaben keine statistisch signifikanten Ergebnisse, ließen jedoch, vor allem bezogen auf die Einzelauswertungen jedes Patienten, deutliche Tendenzen erkennen. Hier ergab sich ein Verhältnis von 7:3, d.h. in sieben von zehn Patientenauswertungen stimmte das Druckverteilungsergebnis mit dem der klinischen Untersuchung überein. Ob sich diese Tendenzen bei einem größeren Datenpool auch in statistisch aussagefähigen Ergebnissen bestätigen, müsste in weiterführenden Untersuchungen geklärt werden.

Bezüglich der Praktikabilität lässt sich feststellen, dass das Pedar-X-System eine relativ einfache Methode zur quantitativen Bestimmung des Gangbildes eines Parkinson-Patienten bietet. Sie nimmt lediglich zehn Minuten in Anspruch, ist damit für den Patienten körperlich kaum belastend, und die Datenanalyse mit Hilfe eines geeigneten Softwareprogramms erfordert auch für den Anwender keinen großen Aufwand. Sie bietet daher eine einfache Möglichkeit, präoperativ Rückschlüsse auf den Erkrankungsgrad und postoperativ auf den Krankheitsverlauf zu ziehen. Darüber hinaus führt dieses Verfahren dem Patienten seine Fortschritte vor Augen und kann damit zur psychischen Stabilisierung beitragen.

## **6. Literaturangaben**

[1] Ahby P, Rothwell JC

Neurophysiologic aspects of deep brain stimulation

*Neurology* (2000) 55 [Suppl 6]: 17-20

[2] Allert N, Volkmann J, Dotse S, Hefter H, Sturm V, Freund HJ,

Effects of bilateral pallidal or subthalamic stimulation on gait in advanced Parkinson's disease.

*Mov Disord* (2001) 16: 1076-85

[3] Baas H

Therapiestrategien bei de novo-Parkinson-Patienten

*Nervenarzt* (1999) 70 [Suppl 1]: 11-18

[4] Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P

Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study-Two-fold higher incidences in men

*Neurology* 55:1358-1363 (2000)

[5] Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D, Limousin P, Krack P, Pollak P

Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders

*Mov Disord* (1998) 13: 119-25

[6] Benabid AL, Pollak P, Gao DM, Hoffman D, Limousin P, Gay E, Payen I, Benazzouz A

Longterm suppression of tremor by chronic stimulation of the ventralis Intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders

*J Neurosurg* (1996) 84: 203-14

[7] Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, De Rougemont J

Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the Vim Thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease

*Appl Neurophysiol* (1987) 50: 344-45

- [8] Benabid AL, Pollak P, Groos C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret JE  
Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease  
*Stereotact Funct Neurosurg* (1994) 62: 76-84
- [9] Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollack P, Krack P, Benabid AL  
Intraoperative microrecording of the subthalamic nucleus in Parkinson's Disease  
*Mov Disord* (2002) 17 [Suppl 3] 145-49
- [10] Benazouzz A, Gao DM, Ni ZG, Piallat B, Bouali-Benazouzz R, Benabid AL  
Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in rat  
*Neuroscience* (2000) 99: 289-95
- [11] Bergman H, Deuschl G  
Pathophysiology of parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back  
*Mov Disord* (2002) 17 [Suppl 3]: 28-40
- [12] Bergman H, Wichman T, Karmon B, DeLong MR  
The primate subthalamic nucleus.II. Neuronal activity in the MPTP model of Parkinsonism  
*J Neurophysiol* (1994) 72:507-19
- [13] Braak H., Rüb U., Braak E.  
Neuroanatomie des Morbus Parkinson  
*Nervenarzt* (2000) 71:459-469[]
- [14] Brenner M, Haass A, Jacobi P, Schimrigk K  
Intravenous and oral treatment with amantadine sulfate in Parkinson's disease  
*Nervenarzt* (1988) 55: 180-4

- [15] Brown RG, Dowsey P, Brown P, Jahanshahi M, Pollak P, Benabid AL, Rodriguez-Oroz MC, Obeso J, Rothwell JC  
Impact of deep brain stimulation on upper limb akinesia in Parkinson's disease  
*Ann Neurol* (1999) 122: 304-14
- [16] Bruce S, Schoenberg IC  
Descriptive Epidemiology of Parkinson's Disease: Disease Distribution and Hypothesis Formulation  
*Advances in Neurology* (1986) Vol.45:277-283
- [17] Burchiel KJ  
Thalamotomy for movement disorders  
*Neurosurg Clin N Am* (1995) 6: 55-71
- [18] Carter JH, Nutt JG, Woodward WR, Hatcher LF, Trotman TL  
Amount and distribution of dietary protein affects clinical response to Levodopa in Parkinson's disease  
*Neurology* (1989) Vol.39 (4): 552-6
- [19] Cavanagh PR, Perrey JE, Ulbrecht JS, Derr JA, Pammer SA  
Neuropathic diabetic patients do not have reduced variability of plantar loading during gait  
*Gait posture* (1998) 7: 191-9.
- [20] Cedarbaum JM, Kutt H, Dhar AK, Watkins S, McDowell FH  
Effect of supplemental carbidopa on bioavailability of L-dopa  
*Clin Neuropharmacol* (1986) 9: 523-27
- [21] Crenna P, Carpinella I, Rabuffetti M, Rizzone M, Lopiano L, Lanotte M, Ferrarin M (2006 Jul.)  
Impact of subthalamic nucleus stimulation on the initiation of gait in Parkinson's disease  
*Exp Brain Res.* 172 (4): 519-32

- [22] Defer GL, Widner H, Marie RM, Remy P, Levivier M  
Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD).  
*Mov Disord* (1999) Jul; 14 (4):572-84
- [23] De Rijk, Launer, Berger  
Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts  
*Neurology* 54:21-23 (2000)
- [24] Diederich NJ, Alesch F  
Neurochirurgische Verfahren zur Behandlung des Morbus Parkinson – Eine Bestandsaufnahme  
*Nervenarzt* (1997) 68: 466-76
- [25] Dostrowsky JO, Lontano AM  
Mechanisms of deep brain stimulation  
*Mov Disord* (2002) 17 [Suppl 13]: 63-68
- [26] Dostrovsky JO, Sher GD, Davis KD, Parrent AG, Hutchison WD, Tasker RR  
Microinjection of lidocaine into human thalamus: a useful tool in stereotactic surgery  
*Stereotactic Funct Neurosurg* (1993) 60:168-74
- [27] Faist M, Xie J, Kurz D, Berger W, Maurer C, Pollak P, Lücking CH  
Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on gait in Parkinson's disease  
*Brain* (2001) 124: 1590-1600
- [28] Fine J, Duff J, Chen R, Chir B, Hutchinson W, Lozano AM, Lang AE  
Long-term follow-up of unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease  
*N Engl J Med* (2000) 342: 1708-14
- [29] Gelb GJ, Oliver E, Gilman S  
Diagnostic Criteria for Parkinson's disease  
*Arch Neurol* 56:33-39 (1999)

[30] Gerlach M, Riederer P

Aktuelle präklinische Befunde zu Anti-Parkinson-Mitteln

*Nervenarzt* (2003) 74 [Suppl 1]: 2-6

[31] Getrost T (2007)

Erprobung eines apparativ gestützten Gangtests zur Analyse neurologischer Krankheitsbilder (am Beispiel Morbus Parkinson)

Abschlussarbeit zur Erlangung des Magister Artium

Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main; Institut für Sportwissenschaften

[32] Ghika J, Villemure JG, Frankhauser H, Favre J, Assal G, Ghika-Schmidt  
Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review

*J Neurosurg* (1998) 89:713-718

[33] Giller CA, Dewey RB, Ginsburg MI, Mendesohn DB, Berk AM

Stereotactic pallidotomy and thalamotomy using individual variations of anatomic landmarks for localization

*Neurosurgery* (1998) 42: 56-62

[34] Guridi J, Gorospe, A, Ramos E, Linazasoro G, Rodriguez MC, Obeso JA

Stereotactic targeting of the globus pallidus internus in Parkinson's disease: imaging versus electrophysiological mapping

*Neurosurgery* (1999) 45: 278-89

[35] Hassler R, Riechert T

Indikationen und Lokalisationsmethode der gezielten Hirnoperationen

*Nervenarzt* (1954) 25: 441-47

[36] Heinonen EH, Lammintausta R

A review of the pharmacology of selegiline

*Acta Neurol Scand [Suppl]* 136: 44-59

[37] Houeto JL, Damier P, Bejjani PB, Staedler C, Bonnet AM, Arnulf I, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y

Subthalamic stimulation in Parkinson's Disease

*Arch Neurol (2000) Vol. 57: 461-65*

[38] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees, AJ

Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-Pathological study of 100 cases

*J Neurol Neurosurg Psychiatry 55:181-184*

[39] Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, Levy R, Dostrovsky J, Lang AE, Lozano AM  
Neurophysiological Identificatin of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease.

*Ann Neurol (1998) 44: 622-28*

[40] Jahnsen H, Llinas R

Electrophysiological properties of guinea-pig thalamic neurones: an in vitro study

*J Physiol (1984) 349: 205-26*

[41] Kimmeskamp S, Hennig EM

Heel to toe motion characteristics in Parkinson patients during free Walking

*Clin Biomech (2001) 16: 806-12*

[42] Klockgether TH.

Mediakamentöse Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit

*Nervenarzt (2003) 74 [Suppl 1]: 12-21*

[43] Koozekanani SH, Balmaseda MT, Fatehi MT, Lowney ED

Ground reaction forces during ambulation in parkinsonism : a pilot study

*Arch Phys Med Rehabil (1987) 68: 28-30*

[44] Krack P, Fraix V, Mendes A, Benabid AL, Pollak P

Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease

*Mov Disord (2002); 17 Suppl 3:S188-97.*

[45] Lang AE, Widner H

Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and Evaluation  
*Mov Disord (2001) 17 [Suppl 3]: 94-101*

[46] Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Frackowiak RB

Changes in cerebral activity patterns due to subthalamic nucleus or internal Pal-  
lidum stimulation in Parkinson's disease

*Ann Neurol (1997) 42: 283-91*

[47] Limousin P, Krack P, Pollack P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D,  
Benabid AL

Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease  
*N Engl J Med (1998) 339: 1105-11*

[48] Limousin P, Pollak P, Benazzouzz A, Hoffman D, Le Bas JF, Broussole E,  
Perret JE, Benabid AL

Effects on Parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus  
stimulation

*Lancet (1995) 345: 91-95*

[49] Lubik S, Fogel W, Tronnier V, Krause M, König J, Jost WH (2006)

Gait analysis in patients with advanced Parkinson's disease: different or additive  
effects on gait induced by levodopa and chronic STN stimulation

*J Neural Transm. 113 (2):163-73*

[50] Oertel WH, Schulz JB

Parkinson – Syndrome

In: Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen, von T.Brandt, J.

Dichgans H.C. Diener, 4. Auflage

Verlag W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart (2003) – S.919

[51] Magrassi L

Cell transplantation for Parkinson's disease in the age of deep brain stimulation

*J Neurosurg Sci (2003) 47: 4-7*



- [52] Mc Keight IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH  
Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia of Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop  
*Neurology (1996) 47: 1113-24*
- [53] Molinuevo JL, Valldeoriola F, Tolosa E, Rumia J, Valls-Sole J, Roldan H, Ferrer E  
Levodopa withdrawal after bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease  
*Arch Neurol (2000) 57:983-988*
- [54] Montastruc JL, Rascol O, Senard J, Rascol A  
A randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: a five year follow up.  
*J Neurol Neurosurg Psychiatry (1994) 57: 1034-38*
- [55] N'Guyen JP, Degos GD  
Thalamic stimulation and proximal tremor: specific target in nucleus ventral Intermedius of the thalamus  
*Arch Neurol (1993) 50: 498-500*
- [56] Nieuwboer A, De Weert W, Dom R, Peeraer L, Lesaffre E, Hilde F, Baunach  
Plantar force distribution in parkinsonian gait: A comparison between Patients and age-matched control subjects  
*Scand J Rehab Med (1999) 31: 185-92*
- [57] Nutt JG, Woodward WR, Anderson JL  
Pharmacokinetics of levodopa  
*Clin Neuropharmacol (1984) 7: 35-49*

[58] Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Macias R, Alvarez L, Guridi J Vitek J, DeLong MR  
Pathophysiologic basis of surgery for Parkinson's disease  
*Neurology* 55 [Suppl 6]: 7-12

[59] Oertel WH  
Pergolide versus L-Dopa (PEL-MOPET)  
*Mov Disord* 15 [Suppl3]: 4

[60] Ostergaard K, Sunde N, Dupont E  
Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations  
*Mov Disord* (2002) Vol.17 No.4: 693-700

[61] Ostertag CB, Lücking CH, Mehdorn HM, Deuschel G  
Stereotaktische Behandlung der Bewegungsstörungen  
*Nervenarzt* (1997) 68:466-476.

[62] Paci C, Thomas A, Onofrj M  
Amantadine for dyskinesia in patients affected by severe Parkinson's Disease  
*Neurol Sci* (2001) 22:75-76

[63] Parati EA, Bez A, Ponti D, Sala S, Pozzi S, Pagano SF  
Neural stem cells. Biological features and therapeutic potential in Parkinson's disease  
*J Neurosurg Sci* (2003) 47: 8-17

[64] Parkinson Study Group  
The COMT inhibitor entacapone improves motor fluctuations in patients with levodopa-treated Parkinson's disease  
*Ann Neurol* (1997) 42: 747-55

[65] Pollak P, Fraix V, Krack P, Moro E, Mendes A, Chabardes S, Koudsie A, Benabid AL

Treatment Results: Parkinson's Disease

*Mov Disord (2002) 17 [Suppl 3] 75-83*

[66] Riley D, Lang AE

Practical application of a low-protein diet for Parkinson's disease

*Neurology (1988) Vol.38 (7): 1026-31*

[67] Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J for the Nomecomt Study Group

Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations

*Neurology 51 .1309-14*

[68] Romito LMA, Scerrati M, Contarino MF, Bentivoglio AR, Tonali, P, Albanese

Long-term follow up of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease

*Neurology (2002) 58: 1546-1550*

[69] Saint-Cyr JA, Trapainier LL

Neuropsychologic assessment of patients for movements disorder surgery

*Mov Disord (2000) 15: 771-83*

[70] Siegfried J

Therapeutic stereotactic procedures on thalamus for movement disorders

*Acta Neurochir (Wien) (1993) 124: 14-18*

[71] Speelman JD, Bosch DA

Neurosurgical treatment modalities in Parkinson's disease

*Mov Disord (2002); 17 Suppl 2:S83-5.*

[72] Spiegelmann R, Friedman WA

Rapid determination of thalamic CT-stereotactic coordinates: A method

*Acta Neurochir (Wien) (1991) 110: 77-81*

- [73] Starr PA, Vitek JL, DeLong M, Bakay RAE  
Magnetic Resonance Imaging-based stereotactic localization of the globus pallidus and subthalamic nucleus  
*Neurosurgery* (1999) 44: 303-14
- [74] Stolze H, Klebe S, Poepping M, Lorenz D, Herzog J, Hamel W, Schrader B, Raethjen J, Wenzelburger R, Mehdorn HM, Deuschl G, Krack P  
Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait  
*Neurology* (2001) 57: 144-46
- [75] Tavella A, Bergamasco B, Bosticco E, Lanotte M, Perozzo P, Rizzon M, Torre E, Lopiano L  
Deep brain stimulation of the subthalamic Nucleus in Parkinson's disease: Long-term follow-up  
*Neurol Sci* (2002) 23: 111-112
- [76] Tomac A, Lindqvist E, Lin L-F, Ogren SO, Young D, Hoffer BJ, Olson L  
Protection and repair of the nigrostriatal dopaminergic system by GDNF in vivo  
*Nature* (1995) 373: 335-39
- [77] Tsui JK, Ross S, Poulin K, Douglas J, PoSTNikoff D, Calne S, Woodward W, Calne DB  
*Neurology* (1989) Vol 39 (4): 549-52
- [78] Ueno E, Yanagisawa N, Takami M  
Gait disorders in Parkinsonism—A study with floor reaction forces and EMG  
*Adv Neurol* (1993) Vol.60: 414-18
- [79] Valldeoriola F, Pilleri M, Tolosa E, Molinuevo JL, Rumia J, Ferrer E  
Bilateral subthalamic stimulation monotherapy in advanced Parkinson's Disease: Long-term follow-up of patients  
*Mov Disord* (2002) Vol.17 No.1: 125-32

[80] Vingerhoets FJG, Villemure JG, Temperli P, Pollo C, Pralong E, Ghika J  
Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease  
*Neurology (2002) 58: 396-401*

[81] Yamada H, Momose T, Okada M, Kuroiwa Y  
Anticholinergic drugs: response of parkinsonism not responsive to levodopa  
*J Neurol Neurosurg Psychiatry (2002) 72: 111-13*

[82] Zonenshyn M, Rezai AR, Mogilner AY, Beric A, Sterio D, Kelly PJ  
Comparison of anatomic and neurophysiological methods for subthalamic nucleus  
targeting  
*Neurosurgery (2000) 47: 282-96*

## **7. Anhang**

### 7.1. Abkürzungen

THS	Tiefe Hirnstimulation
SNC	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticularis
MSA	Multisystematrophie
CBD	cortico-basal degeneration (Kortikobasale Degeneration)
DLB	dementia of Lewy-bodies (Demenz von Lewy-Körper Typ)
STN	Nucleus subthalamicus
Vim	Nucleus ventrointermedius thalami
GPI	Globus pallidus internus
GPe	Globus Pallidus externus
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
MAO-B	Monoamin-Oxidase B
L-AAD	L-Aminosäuren Decarboxylase
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
GDNF	Glial Derived Neurotrophic Factor
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MER	Mikroelektrodenableitung
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
LH	lateral heel (laterale Ferse)
MH	medial heel (mediale Ferse)
MMF	medial midfoot (medialer Mittelfuß)
LMF	lateral midfoot (lateraler Mittelfuß)
MFF	medial forefoot (medialer Vorfuß)
CFF	central forefoot (zentraler Vorfuß)
LFF	lateral forefoot (lateraler Vorfuß)
STOE	second toe (zweite Zehe)
HAL	hallux (großer Zeh)
LTOE	lateral toes (laterale Zehen)

## 7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.2.4.2.2.a	Schematische Darstellung der Mikroelektroden-Ableitung
Abbildung 1.2.4.2.2.b	Mikromanipulator
Abbildung 1.2.4.3	Steuerungsgerät für den Patienten zum ein- und ausschalten des Stimulators
Abbildung 2.3.1.a	Sohlen mit jeweils 99 kapazitiven Sensoren
Abbildung 2.3.1.b	Messbox auf dem Rücken des Patienten
Abbildung 2.3.1.c	Grafik der maximalen Druckverteilung eines Parkinsonpatienten
Abbildung 2.3.1.d	Programmiergerät zum externen Ein- und Ausschalten des Stimulators durch den Arzt
Abbildung 2.3.2.a	Dreidimensionale Ansicht einer maximalen Druckverteilungsmessung eines Parkinsonpatienten vor der weiteren Datenverarbeitung
Abbildung 2.3.2.b	Abbildung der verschiedenen anatomischen Zonen der Fußsohle
Abbildung 3.1.1.a	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet
Abbildung 3.1.1.b	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ausgeschaltet
Abbildung 3.1.1.a	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet
Abbildung 3.1.1.b	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ausgeschaltet
Abbildung 3.1.1.c	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ein- gegen ausgeschaltet
Abbildung 3.1.2.a	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet
Abbildung 3.1.2.b	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ausgeschaltet.
Abbildung 3.1.2.c	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ein- gegen ausgeschaltet

Abbildung 3.1.3.a	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet
Abbildung 3.1.3.b	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ausgeschaltet
Abbildung 3.1.3.c	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ein- gegen ausgeschaltet
Abbildung 3.1.4.a	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet
Abbildung 3.1.4.b	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ausgeschaltet
Abbildung 3.1.4.c	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ein- gegen ausgeschaltet
Abbildung 3.1.5.a	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet
Abbildung 3.1.5.b	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ausgeschaltet
Abbildung 3.1.5.c	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ein- gegen ausgeschaltet
Abbildung 3.1.6.a	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet
Abbildung 3.1.6.b	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ausgeschaltet
Abbildung 3.1.6.c	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ein- gegen ausgeschaltet
Abbildung 3.1.7.a	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet
Abbildung 3.1.7.b	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ausgeschaltet
Abbildung 3.1.7.c	Relative Druckverteilung jeweils links und rechts - Stimulation ein- und ausgeschaltet
Abbildung 3.1.8.a	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation eingeschaltet
Abbildung 3.1.8.b	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß - Stimulation ausgeschaltet



Abbildung 3.1.8.c	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation ein- gegen ausgeschaltet
Abbildung 3.1.9.a	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation eingeschaltet
Abbildung 3.1.9.b	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation ausgeschaltet
Abbildung 3.1.9.c	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation ein- gegen ausgeschaltet
Abbildung 3.1.10.a	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation eingeschaltet
Abbildung 3.1.10.b	Relative Druckverteilung linker und rechter Fuß – Stimulation ausgeschaltet
Abbildung 3.1.10.c	Relative Druckverteilung links und rechts – Stimulation ein- und ausgeschaltet
Abbildung 3.2.1.	Relative Druckbelastung LH: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus
Abbildung 3.2.2.	Relative Druckbelastung MH: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus
Abbildung 3.2.3.	Relative Druckbelastung MMF: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus
Abbildung 3.2.4.	Relative Druckbelastung LMF: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus
Abbildung 3.2.5.	Relative Druckbelastung MFF: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus
Abbildung 3.2.6.	Relative Druckbelastung CFF: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus
Abbildung 3.2.7.	Relative Druckbelastung LFF: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus

- Abbildung 3.2.8. Relative Druckbelastung STOE: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus
- Abbildung 3.2.9. Relative Druckbelastung HAL: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus
- Abbildung 3.2.10. Relative Druckbelastung LTOE: Nicht betroffene (nb) / betroffene (b) Seite – Stimulation ein gegenüber aus

### 7.3. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer während meines Studiums an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Aumüller, Austermann, Barth, Bauer, Berndt, Berninger, Böhm, Bruchmann, Cetin, Coca, Czubayko, Daut, Dibbets, Dünne, Feuser, Florés de Jacobi, Flüger, Folz, Gente, Geuß, Gloerfeld, Hasilik, Hellinger, Hellwig, Hochban, Höffken, Hofbauer, Holzheidt, Jungclas, Kern, Köhler, Koolmann, Krause, Kroh, Kulkens, Lammel, Lehmann, Löffler, Lotzmann, Maisch, Mengel, Mittag, Moll, Neumüller, Pankow, Petz, Pieper, Ramaswamy, Radsak, Richter, Röhm, Schanze, Schwella, Seifart, Seitz, Siegel, Sonntag, Stachniss, Steiniger, Stelzel, Stiletto, Stoll, Suske, Umstadt, Voigt, von Garrel, Wagner, Weihe, Wenz, Werner, Westermann, Zimmermann

#### 7.4. Danksagung

Für die Betreuung der Arbeit, die Bereitstellung des Themas sowie die Durchsicht des Manuskriptes bedanke ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. D. Hellwig.

Herrn Dr. O. Hoos aus dem Institut für Sportwissenschaften danke ich für die Unterstützung bei der Versuchsplanung- und Durchführung sowie bei der Datenauswertung.